FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Louis, René, Hippolyte CUNAULT

Né le 16 février 1891, à Paris

Sur le rôle du Calcium à l'état normal et dans les états pathologiques

Président : M. P. CARNOT, Professeur

GAILLAC

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DUGOURC

H.-C. HARVEY, Successeur

Rue Jean-Jaurès et rue Escot

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physiologie médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIERE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI.	Pathologie médicale.
ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . ..	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET.	Physiologie.
BLANCHETIERE.	Chimie biologique.
BRANCA.	Histologie.
BRULE.	Pathologie médicale.
BUSQUET. . ..	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT. . ..	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY.	Histologie.
CHIRAY.	Pathologie médicale.
CLERC.	Pathologie médicale.
DEBRE.	Hygiène.
I. de JONG. ..	Anatomie pathologique.
DUVOIR.	Médecine légale.
ECAILLE.	Obstétrique.
FIESSINGER. ..	Pathologie médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.
GARNIER. . ..	Pathologie expérimentale.
HARVIER.	Pathologie mentale.
HEITZ-BOYER ..	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE. . .	Anatomie.
JOYEUX.	Parasitologie.
LABBE (Henri) .	Chimie biologique.
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. . ..	Obstétrique.
LEMAITRE. . ..	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE. . ..	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL ...	Obstétrique.
LHERMITTE. ..	Pathologie médicale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU.	Pathologie chirurgicale.
METZGER.	Obstétrique.
MOCQUOT.	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.	Pathologie chirurgicale.
MULON.	Histologie.
PHILIBERT . ..	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils . .	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL. ...	Obstétrique.
VERNE.	Histologie.
VILLARET. . ..	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT. ..	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique.

M. RETTERER. . . .. Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . ..	Clinique chirurgicale.
Laignel-Lavastine	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI.	Clinique médicale.
LŒPER.	Clinique médicale.
PROUST.	Clinique chirurgicale.
RATHERY.	Clinique médicale.
SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte et les infirmes adultes. pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur CARNOT

A mes Maîtres

Au Docteur E. MAIGRE

en témoignage de ma bien vive reconnaissance

PREFACE

Le présent travail ne saurait prétendre à l'originalité. Il pose certainement plus de problèmes qu'il n'en résout. C'est le résumé de nombreuses recherches, concernant les actions biologiques d'un métal étudié surtout en ces dernières années. Les effets multiples et apparemment disparates des sels de calcium, incitent néanmoins à les rattacher à un minimum de causes, et même, si possible, à une seule propriété physiologique. Car il est d'usage — et c'est une qualité ou un travers — de chercher sans cesse l'identique sous le changement. Une étude plus approfondie permettra peut-être à tous ceux que le rôle du calcium dans l'organisme intéresse, de se donner, quelque jour, ce genre de satisfaction qu'on éprouve à retrouver un même mécanisme sous la diversité des phénomènes.

CHAPITRE PREMIER

L'ABSORPTION ET L'ELIMINATION DU CALCIUM

Comme on le sait, l'apport en calcium de beaucoup le plus important est d'origine végétale. L'eau constitue encore une source fort appréciable : les expériences de Boussingault, confirmées par celles de Chossat, ont montré qu'une partie des sels calcaires assimilés par de jeunes porcs provient de leur eau de boisson. La chair des animaux, par contre, est pauvre en chaux. Il en est de même des céréales.

Le froment et l'orge en grains n'en contiennent que 0 gr. 44 par kilo, et la proportion est de moitié plus faible dans les farines correspondantes. Le pain blanc est pauvre en calcium (0 gr. 27 par kilo) et la chair de poisson ou la viande de boucherie plus pauvres encore (0 gr. 27 et 0 gr. 11). Les pommes de terre et le riz ont une teneur en chaux voisine des précédentes (0 gr. 14 à 0 gr. 08). Un kilo de beurre ne renferme qu'environ 0 gr. 15 de calcium, et un litre de vin, 0 gr. 09. Le lait, au contraire, et surtout la plupart des fromages, sont particulièrement riches en sels calciques. Le gruyère, le hollande, de bonne qualité, contiennent plus de 9 grammes de chaux par kilogramme et occupent, avec les fromages non fermentés,

la première place dans la liste des aliments classés par ordre de richesse décroissante en calcium. Viennent ensuite d'après leur teneur en grammes par kilo de substance comestible : les noisettes sèches (2 gr. 87), les amandes sèches (2 gr. 39), le cresson (1 gr. 87), les figues sèches (1 gr. 62), les fèves sèches (1 gr. 60), le jaune d'œuf (1 gr. 37), les haricots secs (1 gr. 32), le lait de chèvre (1 gr. 28), le choux-fleur (1 gr. 23), les olives (1 gr. 22), le lait de vache (1 gr. 20), les lentilles (1 gr. 08), les endives (1 gr. 04), le chocolat (0 gr. 95), les noix sèches (0 gr. 89), les pois secs (0 gr. 84), le céleri (0 gr. 78), les épinards (0 gr. 67), les abricots secs et les dattes (0 gr. 65), les navets et les raisins secs (0 gr. 64), la farine d'avoine (0 gr. 60), le panais, les poireaux et les carottes (0 gr. 58), les pruneaux (0 gr. 54), les huîtres (0 gr. 52), les framboises (0 gr. 50), les oranges, les choux, la laitue, la rhubarbe, le froment et l'orge en grains (0 gr. 50 à 0 gr. 45), les fraises (0 gr. 40).

Quant à l'eau, sa richesse est très variable. Evaluée en chaux et par litre, elle passe de quelques milligrammes à deux grammes, selon le terrain. La plupart des eaux dites potables renferment 130 milligrammes de chaux par litre (1).

L'expérience prouve que, de nos jours, tout au moins

(1) Boussingault — Ann. de Chim. et de Phys. 3e série. 1845 t. 14 p. 119.
Chossat — C. R. Acad. des sciences t. 14 p. 451.
Randoin Bull. Soc. scient. Hyg. aliment. vol. 9, n° 3, 1921.

dans les grandes villes, l'alimentation, en général, est insuffisamment riche en calcium. Lorsque l'apport quotidien ne compense plus les pertes journalières, les réserves calciques du squelette sont attaquées, et les os perdent, avec celles-ci le phosphore qui leur est combiné. Toutefois, l'organisme supporte un tel régime pendant un temps très long sans dommage appréciable. Depuis les expériences classiques de Forster, on sait que l'inanition minérale entraîne la mort en 26 à 30 jours, c'est-à-dire plus rapidement que l'inanition absolue. Mais, alors que la suppression d'un seul élément, tel que le potassium, le sodium, le phosphore ou le chlore, est aussi fatale que l'inanition portant sur tous les sels, un animal privé de calcium ne semble nullement souffrir de cette carence. C'est que le squelette forme un réservoir de chaux dans lequel l'organisme peut puiser pendant plus d'un an. Ainsi que l'a montré Chossat, la générosité du système osseux ne semble limitée que par sa fragilité : bien que leur squelette fut réduit progressivement à l'état de plaques poreuses de plus en plus minces, des pigeons, complètement privés de calcium résistèrent 14 mois à ce déficit. Plus récemment, Lœper a reconnu que, chez les animaux âgés, seule la chaux du squelette diminue et est mise en circulation. Garnier et Fritsch ont également constaté que les organes des lapins conservent un taux calcique uniforme, alors que celui du squelette est modifié dans des proportions très sensibles. Aussi posent-ils en principe

que la ration de chaux est la quantité minima nécessaire pour maintenir le squelette intact (1).

On conçoit que cette ration soit très variable, suivant qu'il s'agit d'un adulte ou d'un sujet en période de croissance. La quantité minima de calcium journellement indispensable à l'adulte a été l'objet de nombreuses recherches. Les chiffres suivants montrent la discordance de résultats, d'ailleurs obtenus par des méthodes différentes : 2 gr. 024 (A. Gauthier), 0 gr. 40 (Bertrand), 0 gr. 657 (Maurel), 0 gr. 98 (Renvall). Plusieurs de ces méthodes manquent de précision. Gauthier admettant que l'organisme n'utilise qu'une quantité de chaux égale à celle qu'il élimine, adopte comme ration normale la somme des moyennes fournies par la calciurie (0 gr. 204, d'après Neubauer et Vogel) et par l'élimination calcique intestinale (1 gr. 82, suivant Küfin, Pettenkoffer et Voit). Cette hypothèse a le mérite d'être simple, mais elle suppose à tort que l'organisme de l'homme normal est constamment en état d'équilibre. On sait que les quantités de chaux éliminées, très variables d'un individu à l'autre, demeurent encore fort capricieuses chez le même sujet, suivant la nature de son alimentation, ou, si l'on veut, selon que son régime le met en état d'équilibre ou de saturation calcique. Une autre cause d'erreur résulte d'expériences insuffisamment prolongées. Les recherches de Bertrand ne peuvent être

(1) Forster. Mitteillungen ans der münchner morph. Physiol. Gesellsch. n° 3 ; Zeitschr. für Biol. t. 9, p. 297.
Loeper. C. R. Soc. Biol 22 juin 1907, p. 462.
Garnier et Fritsch — C. R. Soc. Biol. 1909. p. 935.

retenues parce qu'elles ne portent que sur trois jours. Par contre, celles de Renvall, poursuivies sur une très longue période et qui, par ailleurs, comportent un dosage minutieux de la chaux ingérée et rejetée par les fèces et les urines, semblent présenter toutes les garanties désirables. Sherman a récemment repris l'étude de la ration calcique minima. Les résultats de 97 observations, rigoureusement comparables, et toutes rapportées au poids uniforme de 70 kilos, ont donné des chiffres oscillants entre 0 gr. 27 et 0 gr. 81, soit 0 gr. 45 comme chiffre moyen. Ce résultat, qui s'écarte de celui obtenu par Renvall, se rapproche des chiffres cités par J. Bauer (0 gr. 20 à 0 gr. 50), et de celui de Fritsch et Garnier, lesquels estiment à 6 milligrammes par kilo et par 24 heures, soit 0 gr. 42 pour un homme de 70 kilos, « la quantité de chaux végétale, c'est-à-dire assimilable » suffisante pour maintenir l'équilibre calcique. (1)

Le chiffre de Sherman n'est d'ailleurs qu'une moyenne. Pour un sujet de 70 kilos, il fut constaté que la ration calcique minima, tantôt s'élevait à 0 gr. 49 et tantôt s'abaissait à 0 gr. 29. A l'état normal, de plus grandes oscillations sont possibles ; à l'état morbide, elles peuvent jouer entre des limites encore plus éloignées. Toutefois, en consultant les résultats de Shermann, on est en droit de se demander jusqu'à quel point la ration envisagée est fonction du poids. Entre autres

(1) A. Gauthier — Chimie appliquée à la physiologie t. I p. 156.
Renvall — Scand. Arch. f. Physiol. 1904 p. 94 — 138.
Maurel — C. R. Soc.. Biologie. 30 avril 1904, p. 709.
Bauer — Wiener med. Wochenschr, 1922, n° 34, p. 1426.

exemples, parmi ses sujets en bonne santé, sans troubles endocriniens cliniquement appréciables, tandis qu'une femme de 57 kilos avait un besoin minimum de 0 gr. 31 de calcium, ce seuil s'élevait à 0 gr. 35 pour une femme de 50 kilos. Ces chiffres montrent bien le rôle du coefficient personnel dont l'influence paraît plus nette sur le métabolisme du calcium que sur celui du phosphore (1).

Pour intéressantes que soient ces données, elles ne présentent, en somme, qu'un intérêt théorique. Un régime n'est jamais tout à fait comparable à un autre régime : les sels de chaux diffèrent dans des aliments en apparence identiques. De plus, le taux du calcium retenu varie suivant la richesse des aliments en hydrates de carbone, en protéïnes, en graisses, en substances minérales, en vitamines, en acides aminés. D'autres facteurs interviennent encore, qui dépendent du sujet plus que du régime. Aussi importe-t-il de tenir compte du coefficient individuel d'assimilation. Les chiffres de Sherman, enfin, si on les compare à ceux fournis par de récentes recherches, semblent trop faibles. Dans les expériences de Renvall précédemment citées, un sujet sain, absorbant par jour 1 gr. 21 de chaux, en élimine globalement 2 gr. 16. Un peu plus tard, avec un apport calcique de 1 gr. 273, le même sujet perd plus de chaux qu'il n'en ingère. Manoussakis, expérimentant sur l'homme normal, obtient avec un apport de 1 gr. 63 un bilan positif, 1 gr. 38 de chaux se trouvant éliminé. En-

(1) Sherman. J. of. Biol. Chem., t. 34, n° 2, mai 1918; id. t. 44, n° 1, oct. 1920.

fin, si tel auteur indique un minimum de 0 gr. 30, comme dose quotidienne de calcium pour un adulte bien portant, tel autre préconise une dose double, triple ou quadruple (1).

Chez l'enfant, la ration minima est proportionnellement bien plus élevée que chez l'adulte. Le sujet en voie de croissance doit assurer à la fois sa ration d'entretien et les besoins du squelette en sels calcaires. D'après Bauer, il est indispensable d'associer à la « ration d'entretien » des jeunes sujets une « ration d'accroissement » qui doit représenter environ 10 à 12 % du poids acquis. En conséquence, la ration globale du nourrisson doit être d'au moins 0 gr. 12 à 0 gr. 13 de chaux par jour. Elle devient déficiente dès qu'il y a ingestion insuffisante de lait, ou teneur trop faible du lait en calcium, ou croissance trop rapide de l'organisme. Suivant Aron, les tissus frais, normaux, renferment au minimum 1 % de chaux, en sorte qu'un enfant dont le poids augmente d'environ 30 grammes par jour a besoin de 0 gr. 30 de chaux, chiffre qui se rapproche de celui de l'adulte. Toutefois, s'il est bon de dépasser ce minimum, le faire avec excès semble inutile. Dans une expérience de Renvall, pratiquée sur lui-même, à un apport de chaux alimentaire de 1 gr. 22 correspond une élimination totale de 1 gr. 29. Si, à un nouvel apport de 1 gr. 29 l'auteur ajoute, sous forme de carbonate, une dose de chaux de 0 gr. 28, l'élimination est alors de 1 gr. 45. Le bilan est devenu positif, et une partie de la chaux absorbée semble fixée. En doublant la dose du sel précédemment em-

(1) Manoussakis — Thèse (Lyon) 1923.

ployé, le bilan montre que la quantité excédante est éliminée par les fèces. L'organisme tire donc le même profit de telle dose de calcium que d'une dose double. Il n'utilise pas mieux une dose dix fois plus forte car, dans une expérience de Bertrand, malgré l'apport élevé de 10 grammes de sels, 0 gr. 20 de calcium furent seulement fixés. De semblables résultats ont été signalés par Erxheimer, et confirmés tout récemment par Manoussakis, dont les recherches permettent de formuler les conclusions suivantes :

Il existe un seuil d'apport que l'auteur nomme « ration calcique d'équilibre » au-dessous duquel l'organisme s'appauvrit en chaux, et au-dessus duquel il s'enrichit. Toutefois, l'assimilation du calcium diffère en présence d'apports qualitativement variables, quoique égaux en quantité. Sous la forme médicamenteuse, la réalisation de l'équilibre semble, en général, fort inconstante. L'organisme, d'ailleurs, ne paraît pas tirer de l'ingestion d'une dose double de sels un plus grand profit que d'une dose moitié moindre, et ce profit est insignifiant. Par contre, à l'absorption de 4 gr. 662 de chaux alimentaire par 24 heures, pendant 8 jours, correspondit, d'après Manoussakis, une élimination globale de 1 gr. 408 soit pour le sujet, un gain journalier de 3 gr. 250 de sel. L'organisme pourrait donc fixer un excès de calcium à la condition que ce métal fut ingéré sous forme d'aliments (1).

Par ailleurs, Bogert et Mac Kittrick ont montré que l'absorption d'autres métaux pouvait influencer l'élimi-

(1) Erxheimer — Klin. Wochenschr. 1897, p. 423.

nation calcique. C'est ainsi que l'addition quotidienne de 6 grammes de citrate de magnésie, au régime de quatre jeunes femmes en bonne santé, a élevé le taux du magnésium urinaire et fécal et accru l'élimination globale du calcium. Inversement, l'addition de 6 grammes de lactate de chaux entraîne une augmentation du calcium fécal et urinaire et du magnésium rejeté (1).

Mais, si un sujet dont les glandes endocrines sont intactes, qui s'expose suffisamment à la lumière, dont le régime est convenablement « équilibré », si l'individu normal, en un mot, utilise au mieux le calcium de son menu quotidien, il n'en est plus de même de l'organisme malade. Celui-ci, d'ordinaire, ne pourra fixer que la chaux absorbée sous une forme particulièrement assimilable ; encore faudra-t-il souvent que des extraits endocriniens, des vitamines, une cure de lumière solaire ou artificielle, soient associés au régime recalcifiant.

Le calcium quitte l'organisme par de multiples voies. A l'état de traces dans la sueur, la salive, les sécrétions bronchiques et la bile, il est un peu plus abondant dans les desquamations épithéliales, les ongles et les poils. Il s'élimine encore par le lait. Pratiquement, toutefois, on ne peut tenir compte que de la chaux rejetée par les urines et par les fèces, celle-ci étant d'ailleurs, pondéralement, la plus importante. Selon Magnus Lévy (2), avec un régime végétarien, l'animal herbivore perd, par les urines, 4 à 5 % du calcium qu'il

(1) Bogert et Mc. Kittrick — J. of. Biol. chem. 1922, t. 54, p. 363.

(2) Cité par Lambling, Biochimie, 4e éd., p. 479.

élimine, et 9,4 à 11 % par les fèces. Avec un régime mixte, l'homme sain expulse 18 à 43 % de chaux par le rein et 60 à 83 % par la voie intestinale. Enfin, avec un régime exclusivement carné, ces taux, chez le chien, sont de 27 et 73 %. Il n'existe donc aucun rapport fixe entre la chaux fécale et la chaux urinaire.

La nature du régime conditionne de façon très nette la voie par laquelle la chaux s'élimine. Les expériences d'Edward et Masson prouvent que les rations génératrices d'acides augmentent la calciurie aux dépens de l'excrétion intestinale. Le contraire s'observe avec les rations génératrices de bases. D'après Bogert et Kirkpatrick, ces dernières, mieux qu'un régime dit « équilibré », favoriseraient la rétention des sels calciques. Enfin, l'hypéracidité passagère ou permanente des sucs digestifs, par laquelle une grande partie du calcium est vraisemblablement transformée en combinaison soluble résorbée par l'intestin, l'addition de chlorure de sodium qui, d'après Von Wendt, augmente sans doute l'hyperchlorhydrie gastrique, sont, avec une alimentation acide, ou riche en viande, autant de facteurs qui interviennent pour favoriser l'élimination par la voie rénale des sels de chaux. Un régime alcalin ou végétarien, une hypoacidité des sucs digestifs, réduisent, au contraire, le taux de la calciurie et élèvent celui du métal dans les fèces (1).

Ces notions, comme on peut le prévoir, dominent le

(1) Edward et Masson. J. of. Biol. Chem., t. 47, 3 juin 1921.
Bogert et Kirkpatrick, J. of., 1922, p. 375.
Von Wendt. Oppenheimers Handb. d. Bioch. 1911, t. 4, p. 623.

problème de la recalcification. D'après les données précédentes, on conçoit, en effet, que le calcium soit plus facilement retenu dans l'organisme sous l'influence d'un régime producteur de bases que si le régime est générateur d'acides ou même « équilibré ». En outre, il sera utile d'imposer aux décalcifiés un repos intellectuel aussi complet que possible, le travail cérébral, d'après A. Gauthier, augmentant de façon très nette l'excrétion de la chaux.

La calciurie semble donc correspondre à des modifications dans la solubilité des phosphates. Bauer a d'ailleurs montré que la phosphaturie n'est, le plus souvent, que de la calciurie. Les urines dont le trouble disparaît par quelques gouttes d'acide acétique ont, en effet, une teneur en phosphates sensiblement égale à celle des urines limpides. Par contre, l'acidité ionique de ces mêmes urines est fortement abaissée : le plus souvent, elles sont neutres ou alcalines. Et Weil et Guillaumin ont observé que la précipitation du phosphate de chaux apparaît seulement dans les urines dont l'acidité est inférieure à la normale. Au voisinage de pH = 6,3 et même de pH=6,6, les cristaux de phosphate bicalcique se précipitent ; aux environs de pH 6,6, le phosphate tricalcique amorphe peut apparaître. Le phénomène de l'opalescence dépend, en effet, aussi bien de l'acidité « actuelle » des urines que de leur teneur en calcium, et la perturbation chimique aboutissant à l'émission d'urines troubles porte, sur le taux, non du phosphore, mais du calcium. Weil et Guillaumin soulignent le rôle du système nerveux dans la genèse de ce phénomène, lequel n'apparaît que chez certains sujets, à certaines heures de

la journée, tout particulièrement de 4 à 6 heures, après les repas, à l'occasion de fatigues physiques, d'émotions, de soucis ou de travail intellectuel (1).

Lescœur et Violle ont, récemment, précisé les conditions dans lesquelles la précipitation est possible. Les urines lactescentes résultent d'une hypoacidité et de la présence d'un excès de phosphate bicalcique. Elles constituent des solutions limites contenant une quantité de sels précipitants, telle qu'elles peuvent être claires ou troubles sous l'influence de faibles variations de température. On vient de voir que les phénomènes de précipitation par la chaleur ne commencent à se produire que pour les valeurs du p H dépassant 6. En conséquence, toute urine ayant un p H supérieur à 6 peut être considérée comme hypoacide. A l'aide du tableau établi par Lescœur et Violle, il est possible de mesurer la phosphaturie bicalcique et de constater les modifications que le régime lui fait subir. Et cette mesure offre un intérêt pratique, car la précipitation des sels de chaux ne se produit pas fatalement hors de l'organisme. Il suffit d'un écart de régime, d'un trouble digestif, d'un apport supplémentaire de calcium par les aliments, l'eau de boisson ou des médicaments pour que des urines lactescentes se forment dans la vessie et même au niveau des reins. Dans l'un et l'autre cas, peuvent se constituer des calculs. Il importe donc, en présence d'urines hypoacides, d'instituer une thérapeutique compensatrice, d'effet contrôlé par la mesure du p H. Pratiquement, aucune intervention ne s'impose tant que le

(1) Weil et Ch. O. Guillaumin. La Médecine, 1925, p. 379.

p H est inférieur à 6,5. Au-dessus de ce chiffre, il faut acidifier les urines. Dans ce but, Lescœur et Violle recommandent l'emploi d'acide benzoïque, actif à des doses relativement faibles (2 à 6 cachets de 0 gr. 25 par 24 heures). Un régime approprié (diminution des légumes, augmentation de la viande) et des exercices physiques modérés, complètent les effets de cette thérapeutique acide (1).

On conçoit que la calciurie, en tant qu'anomalie correspondant à des modifications dans la solubilité des phosphates, puisse relever de causes diverses : l'acidose, qui entraîne un abondant passage d'acides à travers le rein, les régimes trop riches en chaux, les affections inflammatoires du gros intestin. Il existe,enfin, une calciurie constitutionnelle, où un excès, même léger, de chaux alimentaire, s'élimine non plus par l'intestin, comme à l'état normal, mais par le rein. Cette anomalie, observée parfois chez plusieurs membres d'une même famille, semble pouvoir être rattachée à une prédisposition héréditaire. Tel est le cas des jumeaux dont parle Domarus : tous deux éliminaient le calcium et le phosphore en quantités insignifiantes par les fèces.

En raison de son dosage facile, la chaux urinaire a été souvent étudiée. Par 24 heures, un homme adulte en éliminerait 0 gr. 168 d'après Neubauer ; 0 gr. 350 à 0 gr. 613 selon Schetelig; 0 gr. 200 à 0 gr. 350 d'après Senator; 0 gr. 490 suivant Beckmann; et 0 gr. 420 à 0 gr. 690 pour Tennbaum. Sans qu'il soit nécessaire d'allonger cette liste, les chiffres précités montrent, ici

(1) Lescœur et Violle. Presse Médicale, 15 avril 1925.

encore, combien les résultats s'accordent mal. Désaccord qui s'explique, toutefois, par l'intervention des facteurs déjà signalés comme influençant la calciurie (1).

En fait, la quantité de calcium excrété avec l'urine, n'a de signification qu'autant qu'on est fixé sur les apports quantitatifs en chaux et surtout sur la forme sous laquelle elle a été absorbée. Le lactate (Bogert et Mac Kittrick) et le chlorure de calcium (Etienne, Manoussakis, Salvesen, etc...) augmentent la calciurie; c'est l'inverse pour une dose équivalente de carbonate. L'alimentation n'est pas moins importante à connaître : telle modification du régime change complètement le résultat. Manoussakis cite son propre cas où la chaux urinaire fut augmentée de façon très nette après absorption de limonade phosphorique. Cependant, un excès de chaux alimentaire ne semble pas influencer la teneur de l'urine en calcium. Avec un apport de 4 gr. 662, l'organisme élimine 0 gr. 379 au lieu de 0 gr. 335 de chaux, chiffre correspondant, d'après Manoussakis, à la ration calcique d'équilibre.

L'âge est un autre élément de variation, mais, là encore, les chiffres donnés ne sont guère comparables en raison de la diversité des régimes. Pour des enfants de même âge et de même poids, la calciurie sera notablement différente suivant que les sujets recevront du lait de femme (0 gr. 256 de chaux p. 1000), ou du lait de

(1) Neubauer. Zeitschr. f. Prakt. Chem. 1856, t. 67, p. 65.
Schetelig. Virchow. arch. 1880, t. 82, p. 439.
Senator. Charit. annal., 1880, t. 7.
Beckmann. Thèse (Dorpat), 1889.
Bunge. Lehrbuch der Physiol. Chem. 1889, 2e éd., p. 314.

vache (1 gr. 690 p. 1000). Selon Biais, l'élimination calcique, « élevée dans le premier âge, décroît, puis reste stationnaire de 20 à 50 ans, pour encore diminuer ensuite ». On peut admettre que l'adulte normal élimine, en moyenne, environ 0 gr. 30 de chaux par le rein. D'après Fritsch, le taux de la calciurie serait franchement abaissé chez le vieillard (1).

Les facteurs qui modifient la calciurie à l'état normal, l'influencent, a fortiori, à l'état pathologique, mais, dans ce dernier cas, de nouveaux éléments rendent le problème encore plus complexe. Chez les tuberculeux, par exemple, il faut tenir compte de l'importante élimination intestinale,de la perte de chaux par la sueur et par l'expectoration, ainsi que de la difficulté d'alimenter ces sujets.

Le mode d'élimination du calcium n'est d'ailleurs pas le même à l'état normal et dans les états pathologiques. Hill et Webster ont récemment rappelé qu'à l'état de santé, la majeure partie du calcium ingéré est rejeté par les fèces, alors que dans nombre d'états morbides l'élimination fécale est faible, et que l'élimination urinaire devient prépondérante.

L'élimination par les fèces est, pour la chaux, de beaucoup la voie la plus importante. Dans les conditions ordinaires, l'adulte sain, utilisant un régime mixte, rejette environ 0 gr. 700 de chaux par l'intestin, soit plus du double de la quantité évacuée par l'urine. Ce

(1) Biais. Analyses chimiques quantitatives. Baillères, Paris, 1910.
Fritsch. Thèse (Nancy), 1909.

calcium fécal a une double origine : l'alimentation, puis l'excrétion par la muqueuse intestinale et par les sucs digestifs, notamment par la bile, qui déverse quotidiennement 0 gr. 250 de calcium. On peut noter encore que 2 gr. 80 de phosphate de chaux, d'ailleurs partiellement réabsorbés, sont sécrétés avec le suc gastrique. Plus variable que l'élimination urinaire, l'élimination intestinale peut passer du simple au quintuple. On sait qu'une alimentation à prédominance alcaline exagère l'excrétion fécale du calcium. On sait aussi que, dans un régime, plus les bases l'emportent sur les acides, plus la formation de sels calciques insolubles (phosphates et carbonates) est facile et abondante dans l'intestin. Lorsque la masse alimentaire augmente, la quantité des sucs digestifs secrétés s'accroît, ce qui exagère la déperdition intestinale du calcium. Des causes accessoires, telles que le nombre des repas, ou les propriétés excito-secrétoires de tel ou tel aliment, influencent encore, sans doute, ce débit calcique. A cet égard, les expériences pratiquées par Sjolleman sur des lapins sont assez démonstratives; elles tendent à prouver que, dans le régime, une augmentation de la cellulose accroît de façon très nette le calcium rejeté par l'intestin. Si le régime est pauvre en chaux, cette augmentation peut être en partie compensée par un abaissement du taux de la calciurie. Un régime riche en protéïnes diminue le calcium fécal (1).

Bien avant Sjolleman, Kochman avait déjà observé un rapport manifeste entre la nature des aliments et

(1) Sjolleman. J. of. Biol. Chem. 1923, t. 57, p. 255-271.

l'excrétion de la chaux, laquelle lui semblait nécessaire à l'organisme, pour le débarrasser de produits toxiques. Rodillon pose, en principe, qu'avec un régime carné, l'élimination calcique se fait presque exclusivement par le rein, alors qu'elle s'effectue par l'intestin avec un régime uniquement composé d'aliments végétaux.

Dans l'intestin, le régime carné, comprenant surtout des substances protéïques, donne, en effet, naissance à des acides, lesquels s'éliminent par le rein et entraînent, sous forme de phosphate acide, donc soluble, la plus grande partie du calcium. Le régime végétarien, au contraire, engendre des produits de désintégration alcalins, qui, avec l'acide phosphorique, forment des phosphates calciques insolubles. Ceux-ci, par suite, ne dialysent pas au niveau de la paroi du tube digestif, et restent dans l'intestin d'où ils sont expulsés avec les fèces (1).

Un excès d'apport en chaux ne paraît pas augmenter le calcium intestinal, pourvu que les sels soient ingérés sous la forme alimentaire. Le phénomène inverse s'observe lorsqu'ils sont administrés sous l'une des formes médicamenteuses couramment employées. Des résultats analogues ont été signalés à propos de la calciurie.

Le résumé qui précède, montre, croyons-nous, l'importance du bilan calcique total dont l'établissement est indispensable toutes les fois qu'on se propose de connaître exactement l'utilisation de la chaux ingérée. La calciurie ne donne, en effet, que des chiffres trom-

(1) Kochmann. Bioch. Zeitschr, 1910, t. 27, p. 85; et 1911, t. 31, p. 371-378.

peurs; elle reflète de façon extrêmement inexacte la manière dont le calcium s'élimine. Et comme il n'existe, pour ce métal, aucun parallélisme entre les déperditions fécales et urinaires, il est essentiel de mesurer les unes et les autres. Opérer ainsi, établir le « bilan calcique », est un travail délicat, le dosage du calcium des fèces et celui de la chaux du régime adopté n'étant pas des opérations simples. D'autre part, l'expérience doit porter sur un nombre de jours jamais inférieur à cinq, afin d'annuler les variations dues à la période précédant celle où commence l'épreuve. L'étude du bilan doit se poursuivre sans interruption, car les éliminations intestinales peuvent se suppléer d'un jour à l'autre. Il faut, enfin, ne pas perdre une parcelle des déchets. C'est dire que, pratiquement, si les recherches s'exécutent sur l'homme, il faudra que celui-ci, pendant plusieurs jours, se comporte comme un malade gardant la chambre et acceptant un menu à peu près invariable. Il faut donc aux sujets une bonne volonté extrême. Sur l'animal, doser pendant trois semaines toute la chaux ingérée, recueillir la totalité des urines et des matières fécales, ne semble pas un moindre travail.

CHAPITRE II

LA CALCEMIE A L'ETAT NORMAL ET DANS LES ETATS PATHOLOGIQUES

La présence de calcium dans le sang a été signalée pour la première fois par Verdeil en 1849. Ce n'est, toutefois, qu'après la publication, en 1913, du mémoire de Rona et Takahashi que furent entreprises, sur la calcémie, des recherches méthodiques. Dans celles-ci, il fallut d'abord distinguer entre la teneur en calcium des globules et celle du plasma. Les variations du taux globulaire calcique, d'ailleurs peu étudiées jusqu'ici, semblent, pratiquement, négligeables. Selon Rona et Takahashi, Schmidt, Erben, Hamburger et Jansen, les globules renferment entre 12 et 25 % du calcium total. Guillaumin, opérant sur des globules centrifugés mais non lavés, a trouvé des chiffres variant entre 20 et 27 milligrammes de métal par litre. Le calcium plasmatique, beaucoup plus important que le calcium globulaire, existe sous trois formes : un cinquième de sels ionisés, diffusibles, un à deux cinquièmes de bicarbonate de chaux non ionisé ou en solution sursaturée, également diffusible; deux à trois cinquièmes à l'état colloïdal, combiné aux protéïnes et non diffusible.

La première forme est, physiologiquement, la plus intéressante, le calcium, comme les autres éléments mi-

néraux qui entrent dans la composition des humeurs, n'agissant sur la perméabilité et l'excitabilité cellulaires qu'à l'état d'ions. La concentration du plasma en calcium ionisé est fonction de sa teneur en ions H et en bicarbonates, suivant une formule primitivement établie par Rona et Takahashi pour la mesure de la concentration en ions calciques des solutions salines. Brinkmann et Van Dam vérifièrent, par la suite, que cette formule s'appliquait également au plasma sanguin, auquel cas la constante de l'équation $(Ca) = K \frac{(H)}{(H\ CO^3)}$ prend la valeur 350.

La mesure du calcium diffusible, non ionisable, tentée notamment par Meysenburg, Pappenheiner, Zucker et Murray, présenterait une valeur analogue, à condition d'adopter un p H et une tension de gaz carbonique déterminés. Ces deux facteurs modifient, en effet, le taux du calcium combiné aux protéïnes, et pour n'en avoir pas tenu compte, différents auteurs, en ce qui concerne le calcium diffusible, non colloïdal, ou « ultra-filtrable », ont publié des résultats divergents. Par l'emploi d'une technique uniforme, au contraire, les chiffres fournis sont concordants. Blum, Hirth, Tschimber et Richter-Quittner attribuent au calcium ultra-filtrable un taux de 50 à 60 %.

La mesure du calcium ionisé, qui se déduit des valeurs du p H et de la réserve alcaline, est beaucoup plus simple. La concentration du plasma en ions calciques ne dépend, en effet, que de la teneur en bicarbonates, du milieu et de son degré d'acidité. Le taux du calcium ionisé est donc indépendant de la teneur globale du

plasma en chaux. Bigwood a, par ailleurs, confirmé l'exactitude de la formule de Rona en montrant que la courbe du calcium à l'état d'ions reste parallèle à celle du p H. Le taux normal du sérum en ions calciques n'est cependant pas encore connu avec certitude, Kugelmass ayant montré que les phosphates interviennent ici au même titre que les bicarbonates.

Quoiqu'il en soit, « in vivo », d'après Bigwood, la teneur du calcium plasmatique ionisé varie normalement entre 22 et 28 milligrammes par litre, soit 25 milligrammes comme chiffre moyen. La plupart des expérimentateurs qui ont étudié le calcium total du plasma ont fourni des chiffres très voisins : 90 à 110 milligr. au litre (Halverson et Bergheim); 75 à 90 (Schmidt, Erben, Rona et Takahashi, Hamburger); 92 à 108 (Kraner et Tisdall). Weil et Guillaumin considèrent comme normales des calcémies atteignant 120 milligrammes. Herzfeld et Lubowsky adoptent la moyenne de 11 mg, 3 % et ont trouvé, chez les enfants, les mêmes chiffres que chez l'adulte, mais, n'ayant pu étudier la calcémie des nourrissons, supposent qu'en raison du développement de leurs squelettes, les valeurs fournies par l'analyse doivent s'écarter de la moyenne obtenue chez l'adulte. Jones et Nye ont, en effet, signalé que, chez les nouveau-nés, la calcémie, relativement élevée pendant le premier mois où elle atteint 123 milligrammes, devient normale à partir du second mois. Les recherches de Bogert et Plass confirment ces résultats : au moment de la naissance, le taux du calcium sérique est nettement plus élevé chez l'enfant que chez la mère. En

règle générale, la calcémie serait un peu plus forte chez les nouveau-nés du sexe féminin (1).

Le perfectionnement des méthodes de dosage a permis d'établir la fixité du taux du calcium sanguin dont la constance, ou les très faibles oscillations, s'opposent, dans nombre de cas, aux variations si nettes des autres substances dosables du sang. Chez les sujets normaux, une alimentation riche en chaux, l'ingestion ou l'injection de sels calciques n'influent pas sur la teneur en calcium du sang ou ne l'influencent pas d'une façon durable. Tous les expérimentateurs semblent d'accord sur ce point, à l'exception de Vorhoeve, qui aurait observé, après ingestion prolongée de lactate ou de chlorure de calcium, une élévation persistante de la calcémie, et de Masson, qui relate des observations du même genre. Denis et Minot n'ont pu modifier le taux du calcium sé-

(1) Verdeil. Ann. de Chimie et de Pharmacie, 1849, t. 69.
Rona et Takahashi, Biochem. Zeitschr. 1911, t. 31, p. 336 ; 1913, t. 49, p. 390.
Brinkman et Van Dam. Koninklyke Akademe van Wetenschappen te Amsterdam, 1919, vol. 22, n° 7 p. 417.
Von Meysenburg, Pappenheimer, Zucker et Murray. J. of. Biol. Chem., 1921, t. 47, p. 529.
Bigwood. Bull. soc. chimie biolog., t. 6 n° 2, janvier 1924, p. 118 (bibliographie).
Herzfeld et Lubowsky. Deutsche med. wochenschr., t. 49, n° 19, 11 mai 1923.
R. Jones et L. Nye. J. of. Biol. Chem., t. 47, pp. 321-331, juillet 1921.
Bogert et Plass. J. of. Biol. Chem., t. 56, pp. 297-307, juin 1923. Voir aussi : Weil et Guillaumin : Rapp. soc. pathol. comp., 12 juin 1923, p. 15.

rique, après absorption de différents sels de chaux, que chez les chats et les lapins dont la calcémie initiale était faible. Des recherches de Jansen, expérimentant sur des sujets normaux soumis à des régimes qui les plaçaient en état d'équilibre calcique rigoureux, on peut conclure ce qui suit :

Les ingestions de faible doses de sels (1 gramme de chlorure ou 2 grammes de lactate) n'influencent pas la teneur en calcium du sang. Au contraire, les fortes doses relèvent la calcémie de l'adulte en 2 à 3 heures, mais ensuite se produit une chute qui la ramène, parfois, au-dessous du niveau primitif. Par ordre d'activité croissante, les sels les plus efficaces paraissent être le biphosphate, le sulfate, le chlorure, le bicarbonate. Les sels organiques semblent moins actifs vis-à-vis de la calcémie que les sels minéraux et, parmi eux, le lactate est inférieur à l'acétate. D'autre part, les solutions complexes n'agissent pas de la même façon que les solutions simples.C'est ainsi que des eaux minérales riches en bicarbonate de chaux provoquent une élévation de la calcémie moindre que des solutions également concentrées mais pures. Les injections sous-cutanées d'une solution de chlorure de calcium à 1 p. 100 augmentent pendant les deux heures qui suivent la teneur en calcium du sang. En injectant 7 grammes de ce sel, ce qui ne va pas sans douleur, ni sans réaction, on observe un relèvement de la calcémie qui peut atteindre 50 p. 100 de la concentration initiale, mais au bout de 24 heures, le taux est redevenu normal. Les injections intra-veineuses ne produisent pas d'effets plus durables. L'hy-

percalcémie obtenue est, il est vrai, plus rapide et s'observe au bout de dix minutes; elle ne persiste cependant qu'une heure ou deux. Jansen a noté que le calcium ainsi injecté ne se retrouve pas dans l'urine. Avant d'admettre qu'il se fixe en un point quelconque de l'organisme, comme le fait l'auteur, il serait intéressant de savoir si le métal est éliminé ou non par l'intestin. D'après Jansen, le sel le plus recommandable en injections est le α-isobutyrate de chaux, qu'on peut employer en solution isotonique à 37,78 p. 100, ou en solution hypertonique à 10 p. 100, aux doses de 0 gr. 08 à 0 gr. 17 par kilo. Chez l'adulte présentant une calcémie normale, l'auteur n'a pu réaliser, par injections sous-cutanée ou intra-veineuses, une hypercalcémie durable. Par contre, chez les sujets hypocalcémiques, il serait possible, par ces procédés, de rétablir et de maintenir à son taux normal le calcium sanguin. D'après Grove et Vines, les effets de ces injections sur la calcémie peuvent être notablement prolongés par l'association au traitement calcique d'extraits parathyroïdiens.
Sieburg et Kessler ont observé que l'excès de calcium injecté dans les veines à l'état de chlorure, de formiate, de lactate ou de propionate, s'élimine du sérum en une demi-heure environ. Avec l'hypophosphite, cette disparition se constate en moins de dix minutes. La gélatine associée au sel de chaux ne favorise nullement sa rétention. S'il est vrai, enfin, que l'ingestion de sels calciques à faibles doses ou à doses moyennes est sans influence sur la calcémie, il paraît cependant possible de modifier celle-ci par l'emploi de doses élevées. Starkenstein cite, comme efficaces, dans ce but, les chiffres

de 3 grammes de chlorure par dose, et de 10 grammes par jour (1).

C'est en ces dernières années, surtout, que la calcémie a été systématiquement étudiée dans un certain nombre d'états morbides. On sait qu'au cours de la tétanie, l'abaissement du taux du calcium sanguin est, de tous les faits constatés, le plus constant. L'emploi de sels de chaux ou de la lumière ultra-violette détermine, d'ailleurs, une amélioration des symptômes, parallèle à l'élévation de la calcémie. Cependant, un défaut de parallélisme entre celle-ci et les manifestations tétaniques a été signalé par Woringer, Blüdhorn, Anderson et Graham. Lestocquoy, Turpin ont récemment rapporté des discordances analogues. Les recherches expérimentales de Grant, de Goldmann s'opposent aussi à la théorie calciprive de la tétanie. Les cas observés par Wasselow, par Howland et Marriott montrent encore que la pathologie humaine fournit des exemples d'hypocalcémie sans tétanie. D'autre part, les médications qui agissent le plus efficacement dans l'affection ne semblent pas augmenter directement le calcium sérique; et Turpin ayant accru celui-ci par les irradiations lumineuses

(1) Vorhœve. Biochem. Zeitschr., 1911, t. 32, p. 394 et 409.
E. H. Mason. J. of Biol. Chem., t. 47, p. 3, 4, juin 1921.
Denis et Minot. id., t. 41, p. 367 et 361, mars 1920.
Jansen. Deutsches Archiv. für Klin. Med., t. 145, fasc. 3 et 4, oct. 1924.
Groves et Vinès, loc. cit.
Sieburg et Kessler. Archiv. f. exp. Pathol. und. Pharmak., t. 95, fasc. 5 et 6 déc. 1922.
Starkenstein. Therap. Halbmonatsh. fasc. 18, 15 sept. et 1er oct. 1921.

chez un nourrisson rachitique et spasmophile, a vu se modifier les lésions osseuses, alors que persistait la spasmophilie. La chute du calcium sanguin n'expliquerait donc pas tous les cas de tétanie clinique et expérimentale.

Il faut remarquer, toutefois, que les recherches entreprises jusqu'ici ne sont pas entièrement satisfaisantes en ce sens qu'elles ne tiennent pas compte de tout le calcium du sang, qu'elles négligent le calcium protéïnique et le calcium ionisé. Or, les éléments minéraux n'exercent qu'à l'état d'ions une action physiologique immédiate, et l'on sait que l'ion calcium rend moins perméables les parois cellulaires. On sait aussi que la concentration du sérum en calcium ionisé est fonction de la teneur du milieu en ions H et en bicarbonates ou, si l'on veut, que cette concentration est proportionnelle à la teneur du plasma en acide carbonique et inversement proportionnelle à sa teneur en bicarbonates. Par suite, la richesse du plasma en ions calciques est d'autant plus grande que le sang est plus acide; inversement, la carence en ions calciques est d'autant plus forte que le sang est plus alcalin. Bigwood, en différentes publications, a particulièrement insisté sur la valeur du rapport (H) : (HCO3), et montré que la constance de ce rapport est assurée à la fois par le centre respiratoire, très sensible aux variations de la teneur du sang en acide carbonique, et par le rein qui élimine des acides et excrète de l'ammoniaque. Les perturbations du rapport compensateur expliqueraient la tétanie, l'état d'alcalose servant de liaison entre les troubles parathyroï-

diens et l'insuffisance de fixation du calcium ionisé sur le système nerveux.

Quoiqu'il en soit, il semble établi que la calcémie est nettement abaissée dans la tétanie aiguë. Dans les périodes qui séparent les crises, les chiffres sont très voisins de ceux trouvés au moment des accès. Il existerait, enfin, un certain parallélisme entre le degré de l'hypocalcémie et la gravité de l'affection, et les tétanies latentes s'opposeraient sous ce rapport aux tétanies aiguës. Dans les premières, en effet, on noterait une calcémie presque normale dans un cas sur deux. L'hypocalcémie peut donc être considérée comme un facteur constant de la tétanie manifeste, mais non de la tétanie fruste (1).

Tétanie et épilepsie sont deux états où le rôle du calcium, en rapport avec une exagération de l'excitabilité nerveuse, ne paraît plus contestable. Marie Parhon a mis en évidence le rôle de l'hypocalcémie chez les comitiaux. Chez ceux-ci, Bigwood a montré que, pendant les périodes d'hyperalcalinité humorale, le taux du calcium ionisé subit une chute qui peut atteindre 17 milligr. au litre. Sous l'effet d'une thérapeutique acidosante telle que le jeûne, l'ingestion d'acides, un régime riche en graisses, le taux du calcium ionisé s'élève pour atteindre ou même dépasser largement le chiffre de 22 à 28 mgr. Les crises coïncident avec les moments, toujours précédés d'une phase d'alcalose, où l'analyse

(1) Voir : R. A. Turpin. La Tétanie infantile. Masson. Paris, 1925 (importante bibliographie) et Lestocquoy. Thèse, Paris, 1924.

montre une carence en ions calciques. Les crises comitiales présentent donc une grande analogie avec la tétanie, quant au déficit en chaux et à l'alcalose. Selon Bigwood, les accidents convulsifs, qu'ils soient d'ordre tétanique ou épileptique, dépendent des deux facteurs précités, dont l'association détermine l'hyper-excitabilité neuro-musculaire. Toutefois, la carence en ions calcium n'a été observée que dans les formes convulsives de l'épilepsie essentielle. Dans l'epilepsie symptomatique, la teneur du plasma en calcium ionisé reste rigoureusement normale.

On a soutenu qu'un mécanisme analogue permet d'expliquer les phénomènes de « choc ». Une acidose très nette a été constatée dans le choc anaphylactique proprement dit. L'acidose serait encore de règle après l'injection intra-veineuse de colloïdes métalliques et dans la période qui succède au choc chirurgical. Expérimentalement, Bigwood, après avoir provoqué, chez le chien, un choc sérique, a observé, dès les premières minutes qui suivent l'injection déchaînante, une rupture de l'équilibre acide-base.

Ici encore, la formule de Rona est modifiée : l'hyperacidité et la diminution des bicarbonates entraîne une augmentation très notable de la concentration des ions calciques. Ce fait n'est pas sans intérêt, les recherches de Hamburger ayant établi que, si une diminution des ions calcium dans le milieu humoral accroît la perméabilité des parois capillaires, une élévation du taux de ces ions entraîne le phénomène inverse. Cependant, Blum, Delaville et Van Caulaërt ont signalé qu'au cours de la maladie sérique et de l'asthme anaphylactique,

le taux du calcium est tantôt normal et tantôt abaissé dans le plasma (1).

Récemment, Glaser, reprenant l'étude de la calcémie au cours de certaines névroses, a d'abord vérifié que le taux du calcium sanguin ne variait qu'entre de très étroites limites d'un sujet normal à l'autre, ou d'un jour à l'autre chez le même sujet. Environ 800 dosages lui donnèrent pour les individus normaux, des chiffres compris entre 92 mmg. 5 et 105 mmg. 7 p. 1000; chez l'un d'eux, à quelques jours de distance, les différences n'atteignaient guère que 3 milligr. p. 1000, mais à l'état pathologique les variations du calcium furent plus nettes. Les observations de Glaser se rapportent à des cas d'asthme, de dépression mélancolique, de démence précoce, d'œdème de Quincke, d'intoxications par le véronal, l'oxyde de carbone et la morphine, de dermographisme, d'acrocyanose, de pithyatisme, de dyspepsie nerveuse, de dysthyroïdie. Chez tous ces malades, au cours d'examens successifs, la calcémie variait de plus de 10 milligrammes p. 1000. Un écart atteignant 48 milligrammes par litre de sérum fut même trouvé chez une hystérique, avec acrocyanose. Chez les autres sujets, les chiffres obtenus restaient compris entre 71 et 113 milligrammes. Des variations de même ordre ont été

(1) Marie Parhon. C. R. soc. Biologie. 21 nov. 1919, p. 1183.
Bigwood. J. de Physiol. et de Path. génér. 1924, t. 22, n° 1, pp. 70 et 94.
Annales de Médecine, t. 15, n° 1, p. 24, janv. 1924 et n° 2, p. 119, fev. 1924.
C. R. Soc. Belge de Biologie, 5 janvier 1924.
Blum, Delaville et Van Caubaërt. C. R. soc. Biol. 1924, n°35.

observées au cours de l'apoplexie cérébrale et dans les syndromes endocriniens. D'après Glaser, elles pourraient être artificiellement provoquées par des excitations psychiques suivies de sommeil hypnotique. L'auteur suppose que ces oscillations de la calcémie reflètent celles du tonus vago-sympathique, l'excitation du sympathique provoquant la diminution du calcium dans le sérum, l'excitation du vague son augmentation.

Herzfeld et Lubovski formulent des conclusions analogues. En raison du nombre encore trop restreint de leurs recherches, les résultats obtenus chez une centaine de malades n'ont qu'une valeur d'orientation. Cependant, il semble bien que le calcium sérique soit élevé dans la neurasthénie, la névrose cardiaque, la chorée, le tabès, les entérites chroniques, et qu'il soit, au contraire, abaissé dans les états vago-toniques, l'ulcus gastrique, l'éclampsie, l'épilepsie, le scorbut et les cachexies. Déjà en 1910, Longo, malgré d'imparfaites méthodes de dosage, mentionnait l'hypocalcémie comme l'un des symptômes du rachitisme. Niée par Stheeman, Bonnamour et Badolle, Richter-Quittner, elle ne semble cependant pas douteuse. Howland et Marriott l'ont observée de façon constante chez leurs nombreux petits malades. Toujours très nette chez ces jeunes sujets, la calcémie s'est abaissée chez certains d'entre eux jusqu'à 75 milligr. par litre. L. Blum invoque, dans la pathogénie de ces accidents, le rôle de l'acidose : le trouble fondamental du rachitisme résiderait moins dans une diminution quantitative des sels minéraux que dans une modification de leur état physico-chimique. L'acidose, modifiant les colloïdes du plasma et des tissus,

empêcherait le calcium de se combiner aux protéïnes et de passer à l'état colloïdal. Il en résulterait un trouble dans la première étape de l'ossification, c'est-à-dire dans la fixation du calcium sur l'albumine du tissu ostéoïde. Hypothèse rendue vraisemblable par ce que l'on sait de la fixation du métal sur les protéïnes. Blum a montré, en effet, que tout changement dans l'équilibre acide-base du sérum, qui fait prédominer l'acidité, s'oppose à cette fixation, laquelle ne sera possible que si la protéïne est acide, c'est-à-dire qu'autant que la réaction du milieu tissulaire est alcaline. Or, normalement, l'acidité des tissus est supérieure à celle du sang et l'excès d'acidité serait neutralisé par les alcalins du sérum, qui tendent à maintenir constante la réaction tissulaire. Dans les états acidosiques, la neutralisation ne serait plus possible. (1)

Etudiée par Blum dans un cas d'ostéomalacie, la calcémie variait dans des limites considérables mais restait toujours au-dessous du taux normal. Miles et Feng poursuivant les mêmes recherches sur 80 malades ont aussi noté, dans la même affection, une hypocalcémie constante, la teneur normale étant, en plusieurs cas, abaissée de moitié. La calcémie, variable comme on le voit, au cours de certaines ostéopathies, reste, par con-

(1) Glaser. Med. Klinik, t. 20, n° 36, 7 sept. 1924.
Herzfeld et Lubowsky, loc. cit.
Longo. Il Policlinico. Nov. 1910, p. 495.
Howland et Marriot. Bull. John's Hopkins Hosp, t. 29, 1918, p. 235.
L. Blum. Delaville et Van Caulaërt. C. R., Soc. Biol. 29 déc. 1924 et 25 juillet 1925.

tre, remarquablement fixe au cours de l'évolution du cal des os fracturés. (1)

M.-P. Weil, étudiant les modifications du calcium sérique chez les tuberculeux pulmonaires, a trouvé des chiffres oscillant entre 90 et 133 milligrammes par litre, ce qui correspond, en somme, à des variations bien légères. Sergent, Binet et Vagliano, dans des cas analogues, constatent, chez tous leurs sujets, des chiffres normaux compris, dans les formes graves, entre 100 et 110 milligr., tandis que chez les malades conservant un bon état général, et dans les formes fibreuses, la calcémie, plus élevée, peut atteindre 130 mmgrs par litre. Chez d'autres tuberculeux pulmonaires, Looft a observé des résultats à peu près concordants : le taux du calcium sanguin, légèrement augmenté dans les formes bénignes ou de moyenne gravité, resterait normal dans les formes sévères. La calcémie ne semble donc pas influencée nettement par la tuberculose pulmonaire. La grossesse, d'après Jansen, ne la modifierait pas davantage. Par contre, selon Etienne et Robert, le calcium sérique serait abaissé dans les broncho-pneumonies, la pneumonie, notamment la pneumonie du vieillard. Ces observations s'accordent avec les recherches de Grove et Vines, lesquels ont observé une hypocalcémie très nette toutes les fois qu'existait, dans l'organisme, un foyer de suppuration, si minime soit-il. Ces auteurs considèrent cette perturbation humorale comme la manifestation d'une insuffisance parathyroïdienne par-

(1) Miles et Feng. J. of. exp. med., t. 41, n° 1, janv. 1925. Satanowski. Soc. argent. de Biol., 4 sept. et 20 oct. 1924.

tielle. Sur les variations de la calcémie au cours de nombreux états morbides pourrait encore, d'après eux, se fonder le pronostic, le relèvement du taux du calcium sanguin coïncidant avec la guérison de la maladie. Toutefois, au contraire d'Etienne et Robert, Lœper et Béchamp ont noté de l'hypercalcémie chez les pneumoniques, comme chez les asystoliques, les asthmatiques et les malades qui présentaient de la dyspnée. Enfin, l'action anti-coagulante du calcium a fait admettre l'hypocalcémie comme prédisposant à certaines hémorragies. (1)

Récemment, Mlle Tschiember, étudiant les modifications du calcium sanguin au cours de quelques états pathologiques, a conclu que, d'une manière générale, l'hypercalcémie était rare. Elle ne fut, en effet, constatée que dans 3 cas : chez un diabétique, chez un sujet atteint de maladie de Vaquez et chez un tuberculeux avancé. L'hypocalcémie a été rencontrée par cet auteur dans l'urémie, où elle n'est pas constante mais fréquente. Un curieux parrallélisme a été observé dans deux cas entre la teneur en calcium du sang et les progrès de l'intoxication. Chez un premier malade, le taux du métal s'est élevé progressivement au fur et à mesure que l'urémie s'amendait. Inversement, il s'est abaissé chez un second sujet en même temps que s'ag-

(1) M.-P. Weil. Rapp. Soc. Path. Comp. 12 juin 1923, p. 29.
Sergent, Binet et Vagliano. Rev. de la Tuberculose. 1923. p. 548.
Looft. C. R. Soc. Biologie (de Strasbourg), 11 avril 1924.
Jansen. Zeitschr. f. Physiol. Chem. 1918, t. 101.
Groves et Vines, loc. cit.

gravait l'affection. En outre, l'auteur rapporte que dans un grand nombre de cas, la chûte du calcium marche de pair avec celle du sodium, alors que les taux de magnésium et de potassium demeurent invariables. Parfois, cependant, le déficit calcique coïncide avec l'augmentation du magnésium, et inversement, alors qu'aucun équilibre analogue ne s'établit entre le potassium et le calcium. Antérieurement à ces recherches, Billigheimer avait noté, chez deux brightiques, un cas d'hypo et un cas d'hypercalcémie. Sont encore hypercalcémiques les sujets atteints de néphrite dont parle Lœper. Mais les observations de Zondek ,de Petow et Sibert, qui concordent sur ce point avec celles de Mlle Tschiember, font considérer l'hypocalcémie comme beaucoup plus fréquente dans les affections rénales. Blum et Looft ayant trouvé chez un malade atteint de diarrhées profuses une chûte très nette du calcium sérique, ils cherchèrent s'il existait un rapport entre celle-ci et l'état intestinal. Leur conclusion fut qu'au cours des diarrhées de diverses natures, l'hypocalcémie n'est pas constante; elle est surtout marquée dans les diarrhées des tuberculeux, en quoi elle s'oppose à la calcémie normale des tuberculeux pulmonaires, non diarrhéiques. Enfin, à peine diminué chez les sujets dysentériques, le calcium sanguin conserve son taux normal au cours des entérites aiguës. (1)

(1) Mlle Tschiember. C. R. Soc. Biol. 11 avril 1924.
Loeper et Béchamp. C. R. Soc. Biol. 16 juillet 1910.
Zondek. Bioch. Zeitsch. t. 132. 1922. p. 263.
Blum et Looft. C. R. Soc. Biol. 11 avril 1924.

La calcémie a encore été étudiée dans certaines affections liées à une précipitation locale des sels de chaux : goutte calcique, rhumatisme chronique, athérôme. Chez les athéromateux, le calcium sérique est, d'après M.-P. Weil, fréquemment augmenté. Il est nombre de cas, cependant, où la calcémie reste normale, alors que les parois artérielles sont profondément infiltrées par les sels calcaires. Etienne et Robert avaient déjà montré que la teneur en calcium du sang ne paraissait pas jouer un rôle essentiel dans la genèse de l'athérôme, où l'incrustation calcaire semble secondaire à une inflammation pariétale. Il n'est pas sans intérêt d'observer que, chez les athéromateux, la précipitation calcique s'accompagne d'une précipitation de la cholestérine. La calcémie des sujets de M.-P. Weil, atteints d'hypertension artérielle sans athérôme était généralement normale. Chez les rhumatisants chroniques, dans les cas de rhumatismes, déformants ou non, de rhumatismes syphilitiques et thyro-ovariens, il est assez fréquent d'observer une hypercalcémie en même temps que l'examen radiologique décèle très souvent des exostoses, des hyperostoses, des formations ostéophytiques, qui traduisent la précipitation locale des sels de chaux au voisinage des tissus ostéo-articulaires enflammés. Généralement absente dans les formes légères, l'hypercalcémie manque presque toujours dans les cas où le cliché radiographique accuse d'importantes altérations osseuses. M.-P. Weil, enfin, rapportant que chez une femme de 25 ans, atteinte de goutte calcique, le taux du calcium sanguin était normal, rappelle, afin de comparer les précipitations calciques et uriques, une obser-

vation antérieure où il a montré que la goutte articulaire aiguë ou chronique ne s'accompagnait pas toujours d'hyperuricémie.

En résumé, il n'existe aucun parallélisme entre la calcémie et la précipitation des sels de chaux (1).

Le taux de calcium a été évalué chez des cancéreux par Krehbiel, par Waterman et par Klotz. Dans tous les cas, ces auteurs ont trouvé des chiffres normaux. Blum, reprenant cette étude sur 11 sujets, a vérifié que, chez 8 d'entre eux, la calcémie n'était pas modifiée, et qu'elle n'était que très faiblement diminuée ou augmentée chez les autres. Le dosage du magnésium, d'ailleurs, ne montrait pas de différence plus sensible, et aucun rapport n'a pu être établi entre les variations de ces deux métaux. Cependant, Rémond, Bernardbeig et Lassalle signalent que, dans le cancer du goudron, chez le lapin, la teneur en calcium ionisé du sang est plus basse au moment de la cancérisation qu'à la phase précancéreuse. Ce taux, d'ailleurs, s'élève ultérieurement, surtout dans les cas où la tumeur régresse (2).

Quelques auteurs, enfin, ont étudié quels rapports existaient entre la calcémie et l'âge. D'après Jones et

(1) G. Etienne et H. Robert. Arch. de Med. exp. et d'anat. path. 1911. t. 23, p. 666 et 672.
M.-P. Weil, Weissmann-Netter et Ch. O. Guillaumin. C. R. Soc. Biol. 23 mars 1923, p. 732 et 734.
M.-P. Weil et Ch. O. Guillaumin. C. R. Soc. Biol. 24 mars 1923. t. 88, p. 734.
(2) Krehbiel. J. of. Cancer Research 1920, t. 5.
Waterman. Biochem. Zeitschr. 1922. fasc. 4 et 6.
L. Blum et A. Klotz. C. R. Soc. Biol. 14 déc. 1923.
Rémond, Sandrail et Lassalle. C. R. Soc. Biol. 31 oct. 1925.

Nye, celle de l'enfant à la naissance est, généralement, plus élevée que celle de l'adulte; ce léger accroissement ne persiste que pendant le premier mois de la vie et serait plus marqué chez les nourrissons du sexe féminin. Les auteurs précités, ainsi que Herzfeld et Lubovski, signalent, chez les enfants, les mêmes chiffres que chez l'homme. Etienne et Robert, recherchant, chez le vieillard, les variations du calcium sanguin dans les états normaux et pathologiques, ont pu conclure, que, dans tous les cas, la teneur du sang en calcium paraît à peu près constante et très voisine du taux de la calcémie de l'adulte. Ces observations ne s'accordent pas, il est vrai, avec les récentes recherches de C. I. et M. Parhon qui signalent, chez les animaux âgés, une importante diminution du calcium sérique, et attribuent à la déficience relative de ce métal un rôle dans la senescence. Pour ces auteurs, le calcium possèderait une fonction hydratante vis à vis des tissus dont on pourrait peut-être retarder le vieillissement en les rehydratant par l'administration de sels calciques sous une forme qui reste encore à définir. Une telle conception ne semble pas, a priori, inadmissible. Il se peut que la diminution du calcium sérique joue un rôle dans le vieillissement. Toutefois, il est difficile d'accorder au métal une fonction hydratante. D'après les travaux de Blum, en effet, l'ion calcium est, au contraire, déshydratant et les résultats obtenus dans le traitement des œdèmes viennent à l'appui de cette conception. Une observation de Lemierre et Levêque, qui ont recherché sur l'homme sain les effets du chlorure de calcium, s'oppose encore à l'hypothèse de Parhon.

En résumé, la calcémie paraît à peu près fixe dans la plupart des états pathologiques et, a fortiori, chez les sujets normaux où elle semble à peine modifiée aux âges extrêmes. L'exception à cette règle est surtout nette au cours de la tétanie. D'une manière générale, d'ailleurs, il est plus fréquent de rencontrer de l'hypo que de l'hypercalcémie dans les états morbides. Ceux-ci, toutefois, ne semblent influencer la teneur en calcium du sang que d'une façon légère et transitoire. De nouvelles recherches pour lesquelles seront étudiés des procédés uniformes et, par suite, plus comparables de dosages, permettront peut-être d'établir un parallélisme plus constant entre les variations du calcium ionisé, par exemple, et les différentes affections où peuvent être mis en cause des troubles du métabolisme calcique.

Il semble difficile de donner une explication satisfaisante des modifications de la calcémie. En dehors du degré d'alcalinité ou d'acidité du plasma, qu'influence la concentration du sang en ions calciques, peut-être est-il possible d'expliquer les changements de taux du calcium sanguin par une fixation défectueuse du métal sur les protéïnes, à moins que, en certains cas, n'intervienne, pour détruire l'équilibre humoral, une augmentation, dans le sang, d'autres ions métalliques. Il est d'ailleurs probable que l'hyper, comme l'hypocalcémie, relèvent de causes multiples parmi lesquelles les altérations de la muqueuse intestinale représentent le facteur le mieux connu. Mais les modifications durables du taux du calcium sanguin sont rares. Lorsque la calcémie diminue, les réserves en chaux du squelette, puis celles du cerveau et, lorsqu'elle s'accroît,

l'élimination fécale et urinaire, permettent à l'organisme de rétablir automatiquement l'équilibre.

Par opposition à d'autres substances dont la teneur, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien est la même, la calcémie (0,10 à 0,12 %) s'éloigne notablement du taux calcique du liquide céphalo-rachidien (0,05 %). Dans ce milieu, le calcium dosable existe à l'état libre et combiné à des substances organiques. D'après Tronconi, chez les nourrissons normaux, le calcium organique est plus abondant que le calcium libre. C'est l'inverse qui se produit chez les sujets rachitiques et chez les spasmophiles, auxquels cas, on note encore une diminution globale du métal. Ces modifications sont constantes pendant toute la durée de la maladie. La guérison marche de pair avec l'augmentation du calcium organique par rapport au calcium libre. (1)

(1) Kummer et Minkoff. C. R. Soc. Biol. 7 nov. 1921. Tronconi. La Clinica Pedriata, t. 6, n° 3, mars 1924.

CHAPITRE III

LES AGENTS FIXATEURS DE CALCIUM

Le calcium existe dans l'organisme sous plusieurs formes. Un premier groupe, le plus important quant au poids, puisqu'il comprend toute la chaux du squelette, est représenté par les combinaisons minérales solubles ou insolubles. Un second groupe comprend les combinaisons organiques où la chaux, à l'état colloïdal, ne peut être décelée qu'après destruction de la molécule. A un troisième groupe, appartiennent les formes semi-organiques du métal, telles que le saccharate et l'albuminate de chaux, ce dernier étant dialysable et dissociable par les acides faibles. Un quatrième groupe, enfin, le plus intéressant pour le biologiste, est constitué par le calcium à l'état d'ions.

Par un mécanisme régulateur que nous connaissons mal, l'organisme tend à maintenir constant le taux du calcium dans les humeurs et dans les tissus. Chossat, le premier croyons-nous, a signalé cette teneur à peu près fixe, et Forster a montré qu'elle n'était nullement influencée par de longues périodes d'inanition. On sait que la chaux du squelette intervient pour compenser la carence calcique. On sait aussi que les aliments constituent, normalement, l'unique apport de chaux et que cet apport semble seul efficace. De récents travaux, en

effet, ont montré, par l'étude des bilans, combien sont inconstants les résultats positifs obtenus par la médication dite recalcifiante.

Les sels solubles, comme la chaux organique ou semi-organique de l'alimentation, s'absorbent au niveau de l'intestin. Les sels insolubles ne seraient utilisés qu'après dédoublement par l'acide chlorhydrique, sous forme de chlorure de calcium et de combinaisons semi-organiques. Ainsi assimilée, la chaux contribue à la constitution et à la réparation cellulaires des sujets en voie de croissance, ou malades, ainsi qu'au maintien de l'équilibre calcique des individus ayant achevé leur développement. Dans les tissus, en effet, s'oxydent un certain nombre de substances, notamment des combinaisons azotées et phosphorées. Les acides ainsi libérés entraînent du calcium en s'éliminant. Et cette perte de chaux paraît d'autant moins négligeable que, pour une même production d'acides, les aliments fournissent une plus faible proportion de bases. L'organisme s'appauvrit encore incessamment en chaux par les sucs digestifs.

Pour satisfaire à ces multiples déperditions, la ration en calcium doit être suffisante. Dans les villes, elle ne l'est presque jamais. Sherman, par exemple, a observé qu'aux Etats-Unis l'alimentation des citadins, toujours très riche en protéïnes, est trop pauvre en substances capables de maintenir l'équilibre calcique. Aussi conseille-t-il d'ajouter au sel de table du carbonate ou du phosphate de chaux. Pratiquement, toutefois, cette modification apportée au régime semble inutile si l'on ne

prend soin de favoriser la rétention des sels par un agent approprié. (1)

Le métabolisme du calcium est influencé par différents facteurs, parmi lesquels les glandes endocrines semblent jouer le rôle prédominant. Mais avant d'examiner la part de celles-ci dans la fixation du métal, on peut se demander s'il n'existe pas un rapport entre la solubilité ou l'insolubilité de ses sels et leur degré d'assimilation.

Les sels solubles pénètrent plus facilement dans la circulation générale; toutefois, leur élimination par le rein étant presque immédiate, leur influence sur la calcémie et sur l'augmentation des réserves en chaux est à peu près nulle. Quant aux sels insolubles, leur résorption est possible, lorsqu'ils se trouvent dans l'intestin à un état de division suffisante. D'autre part, les protéïnes contenues dans le tube digestif fixent vraisemblablement une partie du calcium et permettent son assimilation. Selon Weil et Guillaumin, même dans le cas limite où toute la chaux intestinale se trouverait sous une forme insoluble, l'organisme pourrait encore l'utiliser.

Quoiqu'il en soit, c'est à l'état organique que les sels calciques paraissent le plus aisément, sinon uniquement, susceptibles d'être absorbés. Cette assimilation optima semble en partie s'expliquer par l'état colloïdal sous lequel les composés organiques du calcium

(1) Chossat. loc. cit., p. 451.
Forster. loc. cit., p. 297.
H.-C. Sherman. J. of. Biol. Chem., t. 44. oct. 1920.

se présentent souvent. Alors que le phosphate tricalcique est à peu près inutilisable, Hunt, Winter et Miller ont pu, en le précipitant dans une pâte d'amidon sous une forme extrêmement ténue, en faire fixer des quantités fort appréciables par des chèvres en lactation. D'après eux, l'état colloïdal expliquerait le fait que les animaux nourris d'herbes fraîches retiennent plus de calcium que ceux qu'on alimente avec de l'herbe sèche. On peut, croyons-nous, discuter l'importance de ce facteur, et se demander, en tout cas, s'il intervient seul. (1)

Rôle des vitamines. — Il semble, en effet, difficile, dans les recherches précitées, de faire abstraction des vitamines. Car. sans modifier la ration des animaux autrement qu'en substituant au foin de trèfle du foin de luzerne, les mêmes expérimentateurs ont trouvé un bilan calcique négatif, contrairement à ce qu'ils avaient noté avant la substitution. Ce résulat paraît lié à la destruction, dans le foin de luzerne employé, d'une vitamine favorisant l'assimilation du calcium; il est comparable aux faits rapportés par Hart, Steenbock et Hoppert. Ces auteurs ont observé que, nourries avec de l'avoine fraîche, les chèvres fixent une plus grande quantité de calcium qu'avec de la paille d'avoine, et que le facteur permettant cette meilleure assimilation subsiste après exposition directe de l'avoine au soleil. Les recherches de Gaessler et Mc. Candlish plaident

(1) M.-P. Weil et Ch. O. Guillaumin. Rapport Soc. Path. Comp. 12 juin 1923.
Hunt. Winter et Miller. J. of Biol. Chem. avril 1923.

aussi en faveur de l'existence, dans les fourrages verts, d'une vitamine influant sur l'utilisation des sels de chaux. D'ailleurs, le lait de vache est moins riche en calcium pendant la période estivale. Ce fait, signalé notamment par Van Slyke, Desbarrières, Ragsdale et Turner, Frank, Denis, Sisson et Alderich, Blanchetière, paraît correspondre à une rétention du métal. Il semble devoir être rattaché à la présence d'une vitamine ingérée en plus grande abondance pendant l'été, ou, peut-être, plus active en cette saison. (1)

Le rôle des vitamines dans la fixation de la chaux ne semble plus contestable. L'importance du facteur liposoluble a été surtout mise en valeur. Entre autres expériences, on peut citer celles de Mellanby, qui provoque un rachitisme expérimental chez de jeunes chiens, soumis à divers régimes, toujours parfaitement équilibrés, parfois même très riches en chaux, mais privés du facteur A. Korenchevsky constate également qu'un excès de calcium alimentaire ne supplée pas à l'absence de ce facteur. Il est établi, d'autre part, que l'huile de morue facilite la précipitation de la chaux dans la couche chondro-calcaire, soit que, selon Mellanby, elle agisse

(1) Hart, Steenbock et Hoppert. J. of. Biol. Chem. sept. 1921.
Gaessler et Mc. Cardlish. J. of. Biol. Chem. juin 1923.
Van Slyke. J. of. amer. Chem. Soc. 1908. t. 30, pp. 466-488.
Desbarrières. Thèse Pharmacie. Paris 1909.
Ragsdale et Turner. J. Dairy. Sci. 1922, t. 5. pp. 544-553.
N. Frank. Chem. Zeitschr 1910, t. 34, p. 978.
W. Denis, Sisson et Alderich. J. of. Biol. Chem. 1922, t. 50, pp. 315-321.
Blanchetière. C. R. Soc. Biol. juin 1925.

par la vitamine A, soit qu'elle influe par toute autre substance sur la précipitation du calcium. (1)

Déjà recommandée par Trousseau, par Bretonneau, dans le traitement du rachitisme, l'huile de morue a été, il y a vingt ans, reconnue par Tlamini comme favorable à la fixation de la chaux. Un peu plus tard, Kochmann concluait dans le même sens; mais c'est surtout en ces dernières années que ses effets sur le métabolisme calcique ont été l'objet de recherches expérimentales. Il semble exister dans l'huile de morue un ou plusieurs éléments qui favorisent le dépôt des sels calcaires dans les os. Depuis le travail de Schmorl, on sait que, dans la guérison spontanée du rachitisme humain, ce dépôt se localise dans la région épiphysaire du cartilage proliférant. Une précipitation analogue, dont l'importance est en rapport avec la durée du traitement, peut être provoquée dans les tissus cartilagineux de rats rendus rachitiques par l'ingestion d'huile de morue. Sjolleman a confirmé l'influence de celle-ci en constatant que les lapins adultes qui en absorbaient, bien que maintenus à l'abri de la lumière solaire et soumis au régime rachitique, perdaient moins de calcium et de phosphore que les témoins. L'ingestion de cette même huile, privée par aération de ce que l'on croit être la vitamine A, permet néanmoins, lorsqu'on soumet au même régime des chiens et des poulets, d'accroître chez eux le taux du calcium sanguin et la teneur des os en cendres. Ces ré-

(1) E. Mellanby. The Lancet, 15 mars 1919, p. 407, et 17 avril 1920, p. 856.
V. Korenchevsky. British. Med. Journal, 12 mai 1923.

sultats incitent Steenbock, Hart et leurs collaborateurs à penser qu'il existe une vitamine antirachitique distincte de la vitamine A, toutes deux appartenant au groupe des vitamines liposolubles.

Les recherches de Mac Collum paraissent confirmer cette hypothèse. Oxydée pendant 12 à 20 heures, l'huile de morue ne guérit plus la xérophtalmie, mais conserve son action antirachitique. Récemment, Lesné et Vagliano ont constaté qu'introduite par voie parentérale cette même huile n'agit plus sur le rachitisme, mais conserve son action sur la croissance. On sait qu'il n'y a pas de croissance possible sans chaux. Bethcke, Steenbock et M.-T. Nelson ont encore observé une amélioration très nette du développement des sujets en expérience en ajoutant à la ration de base soit du calcium, soit de l'huile de foie de morue. Ils remarquent, toutefois, que les besoins en vitamine antirachitique et en calcium sont interdépendants car, en l'absence de celui-ci, celle-là n'a qu'un très médiocre effet. En outre, pour les mêmes auteurs, une relation quantitative semble exister entre la richesse en vitamine de l'huile et l'assimilation de la chaux. Selon Mac Collum, chez les rats rendus rachitiques, l'huile de foie de morue, à la dose de 2 % du poids des aliments, fait réapparaître la calcification; la dose de 0,4 % est insuffisante, et celle de 1 % moins efficace que la première. Steenbock, Hart et Hoppert, expérimentant sur des chèvres, ont réalisé un bilan calcique positif en ajoutant à la ration journalière 5 à 10 cc de la même substance. Cliniquement, Miles et Feng ont obtenu des résultats analogues chez de nombreux sujets atteints d'ostéomalacie, présentant

tous une forte hypocalcémie et un bilan calcique négatif. Ayant, en quelques cas, substitué à l'huile de morue des huiles végétales, notamment de l'huile d'olive, malgré l'adjonction de sels calciques au régime, ils n'ont pu réaliser de bilan positif, ni modifier la calcémie. (1)

Ces exemples, dont nous pourrions multiplier le nombre, montrent qu'il existe dans l'huile de morue un ou plusieurs facteurs qui, même lorsqu'on emploie des régimes pauvres en chaux, augmentent de façon très nette la rétention du calcium. Mac Collum et ses élèves ont prouvé que cette vertu appartient à des huiles extraites d'autres poissons, ainsi qu'au beurre, au jaune d'œuf et à presque toutes les graisses d'origine animale. Roger, Binet et Vagliano reconnaissent le même pouvoir aux graisses du poumon. Les travaux de Mac Collum, et certaines observations, comme celles de Miles et Feng, excluent du groupe des agents fixateurs de la chaux les huiles végétales. Mac Collum, toutefois, avait

(1) Flamini. Arch. di Farmacol. Speriment. et Scient. affini 1907, t. 6, p. 653.

Kochmann. Bioch. Zeitschr, 1912, t. 39, p. 81.

Sjollemann. J. of. Biol. Chem., 1923, t. 57, pp. 255-271.

Steenbock, Hart, Jones et Black. J. of. Biol. Chem., 1923, t. 58, p. 59.

Mac Collum. J. of Biol. Chem., 1922, t. 53, p. 293.

Lesné et Vagliano. IV[e] Congrès des Pédiâtres de langue française. Paris 1924.

Betheke, Steenbock et M.-T. Nelson. J. of. Biol. Chem., t. 58, pp. 78-103, nov.1923.

Mac Collum, Nina Simmonds, Shipley et Park. J. of. Biol. Chem., t. 51, pp. 41-49, mars 1922.

Miles et Feng. J. of. Exp. Med., t. 41, n° 1, 1[er] janvier 1925.

signalé que l'huile de noix de coco, au contraire des huiles d'olive, de sésame, de maïs, de coton, d'arachide, fixe, dans l'organisme, les plus petites comme les plus grandes quantités de calcium. Enfin, Steenbock et Daniels, ainsi que Hess, ont établi que certaines huiles végétales, soumises aux irradiations ultra-violettes, acquièrent des propriétés comparables à celles de l'huile de foie de morue. (1)

La question s'est posée de savoir quel rapport existe entre le métabolisme du calcium et l'avitaminose C. Cette carence détermine des lésions ostéo-hémorragiques apparaissant vers le quinzième jour chez le cobaye. Les troubles du système osseux retiennent, avant tout, l'attention. Très accentués dès le 24e jour, ils sont caractérisés par une fragilité telle qu'il n'est pas rare d'observer des fractures spontanées. L'os des cobayes carencés se coupe aussi aisément au niveau de la diaphyse qu'au niveau de l'épiphyse, et, souvent, peut être écrasé entre les doigts. Sur les coupes de l'épiphyse, on observe un état vacuolaire correspondant à une raréfaction osseuse avec hyperplasie de la moëlle, et sur celles de la diaphyse un canal médullaire agrandi. On pourait croire qu'à cette avitaminose correspond une importante décalcification. Or, cette hypothèse n'est confirmée ni par la radiographie, ni par l'analyse des cendres. (2)

(1) Roger, Binet et Vagliano. C. R. Soc. Biol. 5 juillet 1924
A. Hess et Weinstock. Proc. Soc. Exp. Biol and Med., 1924, t. 22, p. 56.
Steenbock et Daniels. J. of. Amer. Med. Assoc., 11 avril 1925.
(2) Mouriquand, Leulier, Michel. C. R. Soc. Biol., février 1925.

Le pouvoir qu'ont les vitamines de fixer les éléments minéraux s'est trouvé indirectement confirmé, pendant la dernière guerre, en Allemagne et en Autriche, où les céréales, les légumes frais, les graisses, le lait étaient extrêmement rares. Dès 1917, outre les cas de scorbut, d' « œdème de guerre » et de xérophtalmie, furent signalées sous le nom d' « ostéomalacie de famine », d' « ostéomalacie infantile », des ostéopathies déterminées par une carence des aliments riches en chaux, et par des régimes mal équilibrés. Dans les régions envahies, pour les mêmes raisons, les mêmes troubles ont été observés. L'administration de calcium sous la forme médicamenteuse n'améliora nullement l'état des malades, mais dès qu'une alimentation plus variée, c'est-à-dire mieux équilibrée, fut possible, même avec un apport infime de chaux, les ostéopathies disparurent.

Récemment, Houlbert a recherché si, au cours des décalcifications non avitaminosiques, l'emploi simultané de vitamines et de sels de chaux pouvait enrayer le processus déminéralisateur. La calciurie étant abaissée chez les sujets vitaminés, et non modifiée chez les témoins, l'auteur en a conclu que les « vitamines extractives » employées s'opposaient à la décalcification. Ses résultats s'accordent avec ce que l'on sait du rôle des vitamines naturelles, mais l'expérience eût été plus convaincante si le dosage du calcium des fèces avait montré que le métal, dont le taux s'abaissait dans les urines, ne s'éliminait pas en excès par l'intestin. (1)

(1) G. Mouriquand. La Médecine n° 3 bis, p. 13. Déc. 1924.
G. Houlbert. Bulletin Médical, 21 juin 1924.

À côté des vitamines, interviennent, dans le mécanisme fixateur des sels de chaux, d'autres substances minimales chimiquement mieux connues : certains acides aminés, dont il est probable que la constitution chimique est très voisine de celle des facteurs A, B et C (1). Ces acides paraissent influencer nettement le métabolisme des sels minéraux. Le tryptophane est nécessaire à l'équilibre organique. La lysine, l'arginine et la proline sont indispensables à la croissance (2). Enfin, d'après Rose et Cox, contrairement aux faits signalés par Ackroyd et Hopkins, l'arginine ne peut remplacer l'histidine, sans laquelle, comme on le sait, les organismes ne peuvent se développer normalement. (3)

Rôle des glandes endocrines. — Il semble à peu près établi que l'équilibre endocrinien dépend de l'équilibre calcique humoral. Inversement, il est probable que toutes les glandes interviennent dans l'assimilation du calcium. Sans doute n'appartient-il pas à telle ou telle d'entre elles d'exercer, à l'exclusion des autres, un contrôle sur ce métabolisme. Pourtant, on peut admettre que les parathyroïdes agissent d'une manière quasi spécifique sur l'utilisation du métal.

En 1900, J. Loeb établissait un rapport de cause à effet entre l'hyperexcitabilité neuro-musculaire et l'ap-

(1) C. E. de M. Sajous conclut à l'identité de la vitamine C et de la tyrosine (New-York Med. Journal, 21 mars 1924).
(2) B. Sure. J. of. Biol. Chem., t. 59, n° 3, avril 1924.
(3) W. C. Rose et G. Cose. J. of. Biol. Chem. n° 3, p. 747, oct. 1924.
Voir aussi : Rapport de Weill et Mouriquand. Congrès de Médecine de Paris. oct. 1922.

pauvrissement en chaux de l'organisme. Un peu plus tard, Mac Callum et Vœtglin supposèrent que les parathyroïdes élaboraient une substance permettant à l'organisme de fixer le calcium. Dans l'insuffisance parathyroïdienne, en effet, l'élimination de la chaux augmente, et l'excitabilité musculaire devient telle que des crises de tétanie peuvent apparaître. Von Quest, le premier, semble-t-il, a montré que la teneur en calcium du cerveau de l'enfant est alors inférieure à la normale. (1) Weigert, Silvestri, Mac Callum et Vœtglin, Aschenheim ont relaté des constatations analogues. A ces résultats, s'opposent, il est vrai, ceux de Léopold et Reuss, opérant sur des chiens et des chats, et ceux de Cooke, expérimentant sur le chien. D'après ces auteurs, le cerveau des animaux atteints de tétanie contiendrait plus de calcium que celui des animaux sains.

En 1906, Erdheim a décrit des troubles dans la calcification des dents, chez les rats parathyréoprives : 6 à 10 semaines après l'opération, des îlots blanchâtres apparaissent sur l'émail de la face antérieure des incisives supérieures, puis inférieures. Ces altérations correspondent à un développement incomplet et inégal de l'émail, compromettant la solidité de la dent, qui se brise au niveau des taches.

L'année suivante, Erdheim publia 80 observations d'ostéomalacie dans lesquelles l'examen macroscopique

(1) D'après Von Quest, ce taux passe de 0,074 à 0,047 %. Les chiffres d'Aschenheim fournissent une différence moins considérable, et Cohn, analysant les cerveaux de deux enfants spasmophiles, ne trouva que chez l'un d'entre eux une diminution nette du calcium.

et histologique avait révélé des lésions parathyroïdiennes. Chez le rat, Iselin, puis Canal observèrent les mêmes troubles dentaires. Canal, en outre, signala que dans la guérison des fractures, l'ablation totale des parathyroïdes entraîne un retard qui porte sur l'ossification du cal cartilagineux. Aussi, Mac Callum, comparant aux lésions pancréatiques les accidents qui succèdent à la parathyroïdectomie, a-t-il employé, pour désigner ceux-ci, l'expression de « diabète calcique ».

Lorsqu'elle n'est que partielle, l'opération demeure inoffesive : en particulier, elle est sans effet sur la formation du cal. Morel a mis en évidence le rôle des parathyroïdes dans le développement normal de l'os chez l'animal sain, et l'influence de la même glande sur la cicatrisation de l'os fracturé. Il convient, toutefois, de tenir compte de l'âge des sujets. Chez le lapin jeune, l'extrait parathyroïdien favoriserait l'ostéogenèse alors que chez l'adulte la médication est inopérante. De même, dans les fractures, la parathyroïdectomie, même partielle, n'entraîne de retards de consolidation que chez les jeunes chats. Chez le rat, d'après Cassel, l'ablation totale des glandes retarde, seule, la cicatrisation des os fracturés. (1)

Parhon et Uréchie, les premiers, signalèrent l'action sédative qu'exercent les sels de calcium sur la tétanie expérimentale. Mac Callum et Vœtglin constatèrent que

(1) Les références bibliographiques se trouvent dans l'ouvrage de L. Morel : *Les Parathyroïdes* (Hermann, Paris 1912), dans la thèse de Harvier (Paris 1909), et dans le travail de R. A. Turpin : *La tétanie infantile* (Masson, Paris 1925).

l'injection intra-veineuse de 5 à 10 cc de lactate de chaux à 5 % suffit pour arrêter rapidement les crises, et que l'ingestion de 5 grammes de ce lactate supprime la tétanie chez les animaux parathyroïdectomisés.

D'une manière générale, ces expérimentateurs instituèrent le traitement calcique après apparition des accidents convulsifs, puis greffèrent, quelques jours plus tard, de nouvelles parathyroïdes à leurs animaux. Ainsi traités, les chiens se sont promptement rétablis. Les auteurs en ont conclu que les sels de chaux suppriment la tétanie et permettent au tissu glandulaire de se développer, ou aux parathyroïdes greffées de fonctionner normalement. Frouin admet d'autre part, non seulement que l'absorption des sels de calcium ou de magnésium supprime les symptômes consécutifs à la parathyroïdectomie et à la thyroïdectomie, mais encore qu'ils guérissent définitivement. Les accidents disparaissent, en effet, quand, après avoir institué pendant trois mois le traitement calcique ou magnésien, on fournit à l'animal son alimentation ordinaire. Arthus et Rose Schafermann, pour vérifier les résultats de Frouin, ont opéré non plus sur des chiens mais sur des lapins, plus sensibles à la parathyroïdectomie totale. Les injections sous-cutanées de chlorure de calcium ne furent pas efficaces chez tous les opérés, et, dans les cas où elles semblèrent prolonger la vie, ne réussirent pas à maintenir les sujets en bon état au delà du sixième jour. Par contre, l'ingestion du même sel, poursuivie pendant un

mois, permit aux lapins ayant survécu de reprendre leur régime habituel sans présenter d'accidents. (1)

L'action des sels de chaux, chez les animaux parathyroïdectomisés est encore prouvée par les expériences de Luckardt et Goldberg, lesquels ont pu conserver des chiens recevant un régime riche en viande, c'est-à-dire producteur de guanidine, en leur faisant absorber, en même temps, du lactate de chaux. Utilisant le chlorure de calcium par voie intra-veineuse, Salvesen supprime les convulsions apparues chez des chiens parathyroïprives. Il insiste sur la grande rapidité d'élimination du calcium injecté, c'est-à-dire sur le bénéfice à court terme que procure, par cette voie, la médication, et sur le danger, pour les animaux opérés, d'un régime pauvre en chaux. Chez des chiens mis en état de défense par le traitement calcique, l'auteur, après l'opération, a remplacé sans inconvénients les injections de calcium par le simple régime lacté. Dans ces conditions, la calcémie s'est maintenue à un taux à peu près normal, et aucun trouble n'a été observé. Mais lorsque les injections furent supprimées, et qu'on substitua au régime lacté un régime carné, des crises de tétanie aiguë apparurent. Aussi, les conclusions de Salvesen sont-elles

(1) Parhon et Uréchie. *Revista Stiintelor medicala* 1907, et Parhon, *Soc. de Biol.* 1909, p. 330.

Mac Callum et Voetglin. J. of. exp. med., t. 11, janv. 1909, p. 18.

Frouin. *C. R. Acad. des Sciences,* 1909, p. 1622, et *C. R. Soc. Biologie,* 10 févr. 1910.

Arthus et Schafermann. *J. de Physiol. et de Pathol. Générale,* mars 1910.

nettes : pour les animaux opérés, le danger ne réside pas dans la toxicité des aliments carnés, mais dans leur pauvreté en calcium. Inversement, les effets curateurs du régime lacté sont exclusivement dus à sa richesse en chaux. Enfin, Trendelenburg et Gœbel ont constaté que le cœur de grenouille, immergé dans du sérum de chat rendu tétanique par thyro-parathyroïdectomie, présente des contractions d'amplitude beaucoup plus faible que dans du sérum de chat normal. Cet effet persisterait pendant toute la durée de la tétanie et disparaitrait avec la guérison de celle-ci.

Cependant, Uhlenuth dénie aux sels de chaux toute action spécifique, d'abord parce que les sels de magnésie se montrent souvent plus efficaces, ensuite, parce que, si le traitement calcique ou magnésien supprime les convulsions de l'animal, il n'empêche pas l'apparition d'accidents mortels. Pour Uhlenuth, le thymus sécrète une substance tétanisante que, normalement, les parathyroïdes neutralisent. Cette substance serait surtout nocive pour les centres nerveux, et la fonction la plus importante des parathyroïdes serait, précisément, de les garantir. Les objections d'Uhlenuth, qui se réduisent en somme à une nouvelle hypothèse, n'infirment nullement les résultats des autres expérimentateurs. (1)

Les effets de l'opothérapie sont des plus encoura-

(1) Luckardt et Goldberg. *J. Amer. Med. Assoc.*, janvier 1923, t. 80, p. 79.

Salvesen. *Acta Med. Scand.* 1923, sup. VI (en anglais).

Trendelenburg et W. Goebel. *Arch. f. Pathol. und Pharmac.* 1921, t. 89, p. 171.

Uhlenuth. *J. of. Gen. Physiol.*, janvier 1919, p. 315.

geants. Bieling, par l'emploi d'extraits parathyroïdiens, a nettement diminué l'élimination globale du calcium. De semblables constatations ont pu être faites par Manoussakis sur des tuberculeux auxquels seule la médication parathyroïdienne a permis de réaliser un bilan calcique positif. Grove et Vines ont publié des résultats analogues. Pour eux, les parathyroïdes « régularisent » le métabolisme du calcium et neutralisent certaines toxines élaborées par l'organisme. N'importe quel foyer septique pourrait, d'ailleurs, provoquer une insuffisance parathyroïdienne, toujours accompagnée d'hypocalcémie. Pour traiter celle-ci, les sels de chaux employés isolément, soit en ingestion, soit en injections intra-musculaires ou intraveineuses sont inefficaces. L'association au calcium d'extraits parathyroïdiens leur ayant, au contraire, donné de remarquables résultats, Grove et Vines n'hésitent pas à faire de l'hypocalcémie une manifestation larvée d'insuffisance parathyroïdienne.

On sait, d'ailleurs, que de tous les accidents déterminés par l'ablation des parathyroïdes, l'hypocalcémie est le plus constant. Récemment, Collip a traité ce symptôme, chez des chiens parathyréoprives, donc, tétaniques, en leur injectant un extrait parathyroïdien extrêmement actif, préparé suivant une technique qu'il a décrite. L'état des animaux ainsi traités s'améliore dès que s'élève le taux du calcium sanguin. D'autres recherches, effectuées par Collip, Clark et Scott, sur des chiens normaux,ont montré qu'une seule injection de cet extrait glandulaire élève la calcémie, et que ce résultat est obtenu aussi aisément avec des doses faibles

qu'avec des doses moyennes ou fortes. Les premières semblent, d'ailleurs, les plus efficaces. Lorsqu'on les emploie à intervalles convenablement espacés, on réalise, chez l'animal sain, un syndrôme d'hypercalcémie caractérisé par des vomissements, de la diarrhée parfois sanglante, une somnolence progressive, tous signes précédant le collapsus terminal. L'arrêt des injections a fait, en certains cas, disparaître ces signes d'intolérance (1).

Cet ensemble de faits établit nettement le rôle des parathyroïdes dans le métabolisme calcique.

Le rôle du corps thyroïde dans l'assimilation de la chaux semble moins évident. L'arrêt du développement, le mauvais état de la dentition chez les myxœdémateux, la croissance exagérée des jeunes basedowiens, signalée par Holmgreen, la coexistence fréquente d'altérations thyroïdiennes avec l'ostéomalacie observée notamment par Hœnicke, Folot et Sarvonnat, Marinesco, Parhon et Minea, sont les faits sûr lesquels s'appuient Parhon et Papianan pour affirmer que la thyroïde influe de façon incontestable sur l'utilisation de la chaux. Cependant, la manière dont agit cette glande n'est pas interprètée de la même façon par tous les expérimentateurs. Haushalter et Guérin ont constaté une forte calciurie chez les enfants atteints de myxœdème. Silvestri

(1) Bieling. *Biochem-Zeitschr*, t. 63.
Manoussakis. *loc. cit.*, p. 124 et suiv.
Grove et Vines. *British. Med. Journal*, 29 octobre 1921, p. 687, et 20 mai 1922, p. 791.
Collip. *J. of. Biol. Chem.*, t. 63, n° 2, pp. 395-438. mars 1925.
Collip, Clark et Scott, *id*, pp. 439-460.

et Fossati, Moraczewski, au contraire de Schiff, de Grove et Vines, trouvent qu'à dose modérée, l'opothérapie thyroïdienne favorise la rétention de la chaux. Leicher a observé que, même en très petite quantité, l'ingestion prolongée de thyroïdine abaisse le taux de la calcémie. Mais Œltramare, par l'emploi d'extrait thyroïdien frais, à raison de 0 gr. 10 par jour, a obtenu un résultat inverse. Utilisant la même médication aux doses de 5, puis de 10, puis 30 centigr., Marie Parhon n'a pu réaliser chez les lapins, de bilan calcique positif. Les pertes en chaux correspondant aux doses précitées, furent en moyenne, de 0 gr 007, 0 gr. 228 et 0 gr.662 par kilo d'animal, en sorte que le déficit en calcium de l'organisme semble marcher de pair avec la dose d'extrait administrée. Pour certains auteurs, cependant, l'opothérapie thyroïdienne activerait la formation des cals. Toutefois, d'après l'analyse de la cendre des os pratiquée à la suite de thyroïdectomies, Hammet n'observe, chez le rat mâle, aucune modification du taux du calcium, alors que s'élève celui du phosphore et du magnésium. La teneur en chaux serait franchement abaissée chez la femelle privée de ses parathyroïdes, et, à un moindre degré, chez celle thyroparathyroïdectomisée. L'auteur explique ce résultat par l'association d'une dystrophie ovarienne à l'insuffisance parathyroïdienne. Par contre, Claude et Rouillard rapportent que les descendants de lapins thyréoprives présentent des altérations osseuses du type rachitique. Marfan, Jeandelize, Guinon, ont signalé la persistance du cartilage épiphysaire chez les myxœdémateux dont on sait, par ailleurs, que le squelette reste petit.

Frouin supprime les accidents consécutifs à la thyroïdectomie en faisant ingérer aux animaux opérés des sels de calcium ou de magnésium : tout se passe comme si, dans l'organisme, s'établissait une suppléance fonctionnelle. Frouin suppose que les sels de chaux agissent en neutralisant l'acide carbamique et en facilitant son élimination. Chez les animaux éthyroïdés et soumis au traitement calcique, le taux de l'ammoniaque et celui de l'acide carbamique augmentent, en effet, dans l'urine. Il convient peut-être, à ce propos, de rappeler qu'Abel avait naguère observé qu'une augmentation de la chaux alimentaire élève toujours, chez les animaux sains, l'élimination par l'urine de l'acide carbamique.

Enfin, dans un travail récent sur l'histophysiologie de la thyroïde au cours de l'évolution des fractures chez le cobaye, J. Goldner a décrit un ensemble de signes d'hyper-fonctionnement de la glande dans la période comprise entre l'apparition du tissu ostéoïde et celle du cal osseux provisoire. Il admet que les modifications cellulaires constatées au moment même où se forme le tissu ostéoïde, indiquent bien la part que prend la thyroïde à la fixation des sels de chaux. (1)

(1) Leicher-Kongr. f. innere Mediz. 1922.
Grove et Vines, loc. cit., p. 687.
Marie Parhon. C. R. Soc. Biologie 1912, p. 620.
M.-P. Weil, loc. cit., p. 18.
Frouin. C. R. Acad. des Sciences, 14 juin 1909.
Abel. The University Record of Michigan, juin 1892, p. 46.
Goldner. C. R. Soc. Biologie 1925.
Voir aussi : Nouveau Traité de Médecine (Roger-Widal-Teissier), t. 8. Masson, Paris 1923, et Traité d'endocrinologie (Lucien-Richard-Parisot) Doin, Paris 1925.

Le thymus a été mis en cause. On sait que l'athymie expérimentale se traduit par des troubles graves de la nutrition, avec arrêt du développement des os, lesquels se trouvent encore ramollis et déformés, surtout au niveau des épiphyses. Matti, tenant compte des observations radiologiques et microscopiques, a cru voir une analogie entre ces altérations et le rachitisme. Dans la pathogénie de cette affection, le thymus aurait, suivant Maranon, un rôle prépondérant. D'autres recherches, notamment celles de Basch, de Matti, de Vogt, de Klose, ont montré l'influence de cette glande sur la croissance des animaux. Son extirpation détermine, d'après Basch, un retard notable dans le développement, et d'importantes lésions osseuses : les os deviennent plus courts, plus minces, moins denses, ils se fracturent sous l'influence du plus léger traumatisme et se consolident au moyen de cals trop petits. Par d'autres expériences qui confirment celles de Gudernatsch, Basch tend à démontrer qu'il existe entre le thymus et la thyroïde une solidarité physiologique. Dans les premiers mois de la vie, le thymus stimulerait activement la croissance ; la thyroïde interviendrait surtout pour modeler les formes. Pour Klose et Vogt, l'absence de thymus crée « une maladie thymogène spécifique des os », laquelle, selon Cardenal, Soli, peut simuler le rachitisme, l'ostéoporose ou l'ostéomalacie. D'après Soli, une à trois semaines après l'opération, les œufs de poules thymectomisées n'ont plus de coquilles calcaires, ou leur coquille est très pauvre en chaux. Toutefois, après un temps variable, les œufs de ces poules redeviennent normaux. Chez les su-

jets privés de thymus, Klose a noté d'abord une augmentation de poids correspondant au développement du tissu graisseux, bientôt suivie de cachexie, et d'une flexibilité et d'une fragilité extrêmes des os dues à l'appauvrissement de l'organisme en calcium. Le squelette se développe de façon incomplète, les animaux restent petits, faibles, leur cachexie s'accroît et ils ne tardent pas à succomber. L'examen histologique révèle alors une prolifération importante de la zône ostéoïde non calcifiée. Presque tous les expérimentateurs, signalent encore chez les sujets éthymés, une excrétion de chaux particulièrement abondante. Cliniquement, enfin, Manoussakis, par l'emploi simultané d'extrait thymique et de différents sels de chaux, n'a pu réaliser chez des tuberculeux de bilan calcique positif. (1)

Depuis plusieurs années, un certain nombre d'observations et d'expériences permirent de soupçonner l'intervention des surrénales dans les échanges calciques. Dès 1910, Stolzner et Salge ont soutenu que le rachitisme est la conséquence d'altérations de ces glandes, et que le traitement par l'extrait surrénal ou par l'adrénaline amène presque aussitôt une amélioration se tra-

(1) H. Matti. Ergeb. der inn. Mediz. u. Kinderheilk, t. 10, 1923 (importante bibliographie).

Maranon. Las glandulas de secrécion interna y las enfermedades de la nutricion. 2e édit. G. de José Ruiz. Madrid 1916.

Basch-Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap, 1913, t. 12, pp. 180-206.

Klose. Semaine médicale, 13 avril 1919.

Manoussakis, loc. cit.

Voir aussi l'article de L. Bory : Nouveau Traité de Médecine (Roger-Widal-Teissier), t. 8. — Masson 1923.

duisant par une plus grande régularité de l'éruption dentaire, par la diminution de l'excitabilité, la rétrocession du cranio tabès et celle des autres lésions osseuses. Bossi, Jovane et Pace, Marfan, en France, auraient également constaté ces bons effets de l'adrénaline, employée plus tard avec succès par Léon Bernard dans l'ostéomalacie. Carnot et Slavu, observant la consolidation de rondelles de trépan chez des chiens traités par l'adrénaline et chez des témoins, ont vu qu'elle était déjà parfaite au 18e jour chez les premiers, alors que chez les témoins la rondelle osseuse présentait encore une certaine mobilité au 23e jour. L'examen histologique montra un tissu osseux beaucoup plus compact et plus riche en ostéoblastes, et des lacunes médullaires moins volumineuses, chez les animaux adrénalinisés. Les travaux de Josué, de Lœper et Boveri ont d'ailleurs fait une part importante à l'adrénaline dans la production de l'athérôme.

Tenant compte de ces faits, ainsi que de l'altération fréquente des surrénales chez les tuberculeux et chez les femmes enceintes, c'est-à-dire chez des sujets qui passent pour se déminéraliser, Sergent, par l'adjonction d'adrénaline, voulut rendre plus efficace la médication recalcifiante de Ferrier. Puis, Billigheimer a conclu de ses expériences que l'injection de cette hormone abaisse la teneur en calcium du sang, mais favorise la fixation de ce métal dans les tissus et dans les os : aussi en recommanda-t-il l'emploi contre le rachitisme.

Dans les expériences de Woringer, les injections intraveineuses d'adrénaline ont influencé la phosphatémie mais n'ont pas modifié la calcémie de façon appréciable (1).

D'ailleurs, cette propriété qu'aurait l'adrénaline, de fixer le calcium, n'est pas universellement admise. D'après Sitsen, injectée à de jeunes chiens, elle détermine promptement la cachexie; selon Quest, elle exerce la plus fâcheuse influence sur l'assimilation de la chaux. En France, les recherches d'Etienne, d'Etienne et Fritsch, d'Etienne et Robert, de Bonnamour, Sarvonat, Badolle et Escallon, de Manoussakis, ont montré que, contrairement à une notion devenue classique depuis les publications de Sergent, l'adrénaline, quelles que soient les doses et le mode d'emploi, favorise non pas la rétention du calcium mais son élimination. Alors que Sergent, ainsi que d'autres cliniciens ou expérimentateurs, notamment Richard, se contentent d'apprécier la décalcification par la calciurie, les auteurs précités dosent parallèlement le calcium de l'urine et celui des fèces. Ainsi s'expliquent des résultats apparemment contradictoires, mais qui, sans doute, ne le seraient pas si la méthode des bilans avait été toujours employée. (2)

(1) P. Carnot et Slavu. *C. R. Soc. Biol.* 15 mai 1910.
Billigheimer. *Klinische Wochenschr,* 4 février 1922, p. 256.
Woringer. *C. R. Soc. Biol.* 4 juillet 1924.

(2) Sitsen. Cité par Babonneix. *J. Méd. Français,* t. 11, n° 4, avril 1922, p. 145.
Quest, *id.*
E. Sergent. *Paris Médical,* fév. 1912, *J. de Médecine et de Pharm. pratiques,* juillet 1913.
Richard. *Thèse.* Paris 1923.

En plusieurs séries de recherches, Etienne a constaté que l'absorption de chlorure de calcium, administré seul, ou combiné à l'adrénaline, après une courte période de rétention calcique, provoque une élimination massive de chaux qui s'effectue, surtout, par la voie intestinale. Le traitement adrénalino-calcique rend les lapins ostéomalaciques au bout de 3 à 4 mois, et la déformation de leurs os devient plus accusée lorsqu'on associe l'adrénaline au calcium qu'avec le calcium seul. Les squelettes des lapins adrénalinisés furent d'ailleurs trouvés particulièrement pauvres en chaux : la déperdition du métal correspondait, en poids, à 38 % du calcium squelettique des témoins. Fritsch, dans sa thèse, rapporte que l'emploi combiné d'adrénaline et de sels calciques a fait perdre en six mois aux lapins traités 15 % de la chaux normalement contenue dans les os, soit plus de 300 milligr. pour un fémur. Il est à noter que, dans ces expériences, les lapins soumis à la médication adrénalino-calcique ont décalcifié leurs squelettes tout en calcifiant leurs artères. Ce dépôt de sels n'est donc nullement en rapport avec une calcification générale des tissus.

Comme il avait injecté, chaque jour, par voie intraveineuse, trois gouttes d'une solution d'adrénaline au millième à chacun de ses lapins, Etienne admit que ses résultats pourraient peut-être s'expliquer par l'emploi de doses toxiques. Bonnamour, Sarvonat, Badolle et Escallon étudièrent donc l'action de l'adrénaline sur le métabolisme de la chaux, en employant des doses variables (2, 3, 4 et 5 gouttes d'une solution au millième), et en espaçant les injections (3 par semaine). Cette fois

encore, ils constatèrent que les animaux traités perdaient plus de calcium qu'ils n'en absorbaient. Manoussakis, enfin, a établi, qu'employée chez l'homme concurremment avec différents sels calciques, l'adrénaline abaisse le taux de la calciurie, mais exagère celui du calcium fécal, de telle sorte qu'un bilan négatif en résulte. L'emploi d'extraits surrénaux produit le même effet.

Cependant, Binet et Vagliano, Sergent et Binet, auraient vérifié, non par la méthode précise des bilans, mais par l'épreuve du rachitisme expérimental que l'adrénaline fixe la chaux. Deux séries de quatre rats furent soumises au régime 85 de Pappenheimer, pendant 15 jours. Pendant les quinze jours suivants, 4 rats servirent de témoins, tandis que les quatre autres subirent dix injections sous-cutanées de 2/10 de milligrammes d'adrénaline. Dans le groupe traité, un animal est mort, mais les trois autres se sont développés de façon satisfaisante et n'ont plus présenté de manifestations rachitiques, ainsi qu'en témoignent les examens macroscopiques et microscopiques. Chez les quatre témoins, par contre, s'observaient des signes très accentués de rachitisme. Le même régime fut appliqué à deux autres séries de rats : l'une servait de témoin, les sujets de l'autre recevaient tous les jours 1/10 de milligramme d'adrénaline. Sacrifiés au bout de 15 à 30 jours, les témoins furent trouvés nettement rachitiques, alors que les rats traités étaient normaux.

En résumé : dans toutes les recherches où l'élimination totale du calcium fut évaluée, on constate que l'adrénaline décalcifie. La conclusion contraire n'a été

formulée que par les expérimentateurs qui négligent de doser la chaux intestinale, et se bornent à apprécier la rétention du calcium par l'étude de la calciurie, ou par l'épreuve du rachitisme expérimental. (1)

Le rôle des autres glandes semble moins net. L'extrait hypophysaire, associé à différents sels de chaux, a permis à Manoussakis d'abaisser le taux de la calciurie, mais non pas celui du calcium fécal, en sorte que les bilans observés chez ses tuberculeux furent toujours négatifs.

D'après Harrower, l'opothérapie splénique élèverait le taux de la calcémie; et Abelous a constaté, chez les animaux splénectomisés, une élimination globale de calcium fortement augmentée par rapport à celle des témoins. (2)

Quelques expérimentateurs ont étudié l'influence de l'ovaire sur le métabolisme calcique. Malamud et Mazzocco signalent, à la ménopause, la diminution du calcium sanguin, son augmentation dans quelques cas de ménopause précoce, et découvrent, chez la femme gravide, une faible hypocalcémie d'ailleurs explicable par

(1) Etienne. *C.R. Soc. Biologie* 18 mai 1909. *J. de Physiologie et de Path. Générale*, t. 12, pp. 108-117. 1912.
Fritsch. *Thèse* Nancy 1909.
Bonnamour, Sarvonat, Badolle et Escallon. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 1019.
Manoussakis. *Thèse*. Lyon 1922.
Binet et Vagliano. *Congrès d'Hygiène Publique*. Bordeaux, 9 juin 1924.
E. Sergent et L. Binet. *Rev. de Pathol. Comparée*, n° 269. 20 janvier 1925, p. 63.
(2) Harrower. The Lancet 1913, p. 524.

la décalcification qui accompagne souvent cet état. Jansen, dont les conclusions s'accordent avec de récentes recherches américaines, trouve, au contraire que, dans les conditions normales, la grossesse n'exerce aucune influence sur la calcémie. Celle-ci ne serait altérée qu'au cours de certains états pathologiques tels que l'éclampsie. Les résultats de Leicher sont contradictoires; cependant, après ovariectomie, le taux du calcium tendrait à s'élever. Blanchetière a confirmé ce dernier fait : dans quatre cas de castration ovarienne, la calcémie a été notablement accrue et, dans un cinquième cas, bien que moindre, elle dépassa nettement encore le chiffre normal. Adler, ainsi que Dalsace et Guillaumin, ont trouvé, au contraire, chez les femmes castrées, ménopausées ou aménorrhéïques, de l'hypocalcémie. Reach, chez des souris privées de leurs glandes sexuelles, n'a observé aucune différence entre le taux en calcium du sang des sujets opérés et celui des témoins. Contrairement à Blair Bell, enfin, Sherman, Gillet et Pape ont constaté que, pendant le cycle menstruel, la calcémie demeurait invariable. (1)

En résumé, seules les parathyroïdes semblent exercer un contrôle quasi-spécifique sur le métabolisme du calcium. L'influence des autres glandes paraît secon-

(1) Malamud et Mazzocco. C. R. Soc. de Biologie, 6 oct. 1922.
Jansen. Zeitschr. f. Physiol. Chemie, 1918 (t. 101 ; Arch. f. Klinische Med., 1918, t. 125.
Adler. Arch. f. gyn. 1921, t. 95. p. 350.
Blair Bell. Sexual Problem in Women, 1922, p. 35.
Dalsace et Guillaumin. C. R. Soc. Biol, 14 nov. 1925.
Sherman, Gillet et Pape. J. of. Biol. Chem., t. 34, 1918, p. 373.

daire, mais il est probable que, pour assurer les fonctions parathyroïdiennes, un bon équilibre endocrinien est indispensable. Comme il est admis, d'autre part, que cet équilibre est sous la dépendance de l'équilibre calcique des humeurs, on voit toute la complexité du problème.

Rôle de la lumière. — Les expériences de Hess ont montré la part qui revient à la lumière dans la précipitation du calcium au niveau de la zone ostéogène. Ayant observé que le rachitisme est beaucoup plus fréquent au printemps qu'à l'automne, c'est-à-dire, après l'hiver, période de claustration et d'obscurité relative, Hess, appliquant, en somme, la méthode déjà préconisée par Rollier, exposa ses petits malades aux rayons solaires pendant de courtes mais fréquentes périodes. Les symptômes disparurent rapidement. Il est à noter que l'exposition d'une partie du corps au soleil guérit le rachitisme des parties non exposées, ce qui semble prouver que la lumière solaire agit en provoquant une modification générale du métabolisme.

Pour effectuer l'analyse expérimentale de ces résultats, Hess et ses collaborateurs soumirent des rats blancs, maintenus dans l'obscurité, à des régimes carencés en phosphore mais riches en calcium. D'autres rats, en nombre égal, alimentés de la même façon, furent exposés à la lumière solaire pendant 15 à 35 minutes chaque jour. Trois semaines après, le contrôle radioscopique et histologique, montra que le régime rachitigène n'avait pas déterminé de rachitisme chez les rats isolés. Les animaux laissés dans l'obscurité présentaient, au contraire, des lésions caractéristiques : tumé-

faction du cartilage avec irrégularités de prolifération, absence de dépôt de phosphate de chaux, surproduction de tissu ostéoïde.

Les mêmes résultats furent obtenus en substituant à la lumière solaire celle de la lampe à vapeur de mercure ou celle de la lampe à arc. Une exposition de une minute chaque jour à la première, ou de quatre minutes à la seconde, produisit le même effet qu'un quart d'heure d'héliothérapie quotidienne. Huldschinsky, le premier, croyons-nous, a démontré radiographiquement, dans le rachitisme humain, l'action précipitante des rayons ultra violets sur les sels de chaux. Depuis ses travaux, les observations confirmatives se sont multipliées. L'une d'entre elles, publiée par Vignard et Mouriquand, est particulièrement démonstrative. De deux jumeaux rachitiques, nourris de la même façon, chez lesquels la cutiréaction et le Wassermann étaient négatifs, l'un fut traité par les rayons ultra-violets l'autre servit de témoin. Chez le premier, avant l'irradiation, la radiographie du poignet montra des lésions très nettes de rachitisme, avec aspect « peigné » de la région juxta épiphysaire. Sous l'influence du traitement cette image changea : on vit une couche de calcium nouvellement déposée sur les extrémités inférieures du radius et du cubitus. Chez l'autre jumeau aucune modification ne fut observée.

Ces remarquables effets de la lumière artificielle ont été confirmés par un grand nombre de cliniciens et d'expérimentateurs. Bethke, Steenbock et M. T. Nelson ont montré que l'irradiation ultra-violette, pendant dix minutes, chaque jour, suffit à relever le taux de la calcémie, même en l'absence de vitamines liposolubles. Par

l'actinothérapie, Woringer a constamment relevé la teneur en calcium du sang chez des nourrissons rachitiques ou spasmophiles. Lesné, de Gennes et Guillaumin ont formulé des conclusions analogues. Hill et Webster affirment qu'avec des traces de calcium et de phosphore et une alimentation strictement suffisante pour entretenir la vie, un organisme ne devient pas rachitique s'il est soumis à l'irradiation ultra-violette. Hart, expérimentant sur des animaux en voie de croissance ou en période de lactation, par une exposition quotidienne de vingt minutes à la lampe de quartz, a rendu positif leur bilan calcique. Wollmann et Vagliano, élevant des rats blancs avec un régime dépourvu de vitamine A, auquel ils ajoutaient, pour le premier lot 1 %, pour le second 5 % de beurre, ont constaté qu'au contraire de ceux du second lot, les animaux du premier se développaient très mal, mais qu'en les traitant par l'actinothérapie pendant 5 minutes chaque jour, leur croissance était comparable à celle des autres. Par ailleurs, Wollmann a relaté que des cobayes tuberculisés, soumis aux mêmes rations, subissent une perte de poids bien moins rapide. Chez l'homme, Rothman et Callenberg ont élevé de façon considérable le taux du calcium sanguin par une seule exposition de tout le corps aux rayons ultra-violets, et ont observé que l'hypercalcémie peut se maintenir de façon durable, alors que les bains de lumière ont cessé depuis plusieus semaines. Ces faits, choisis parmi beaucoup d'autres aussi probants, permettent de conclure que les radiations ultra-violettes suppléent à une ou plusieurs vitamines et améliorent l'utilisation ou la qualité de facteurs connus ou incon-

nus. Quel que soit le mécanisme de son influence, l'actinothérapie contribue très efficacement, en tout cas, à fixer du calcium dans l'organisme : très remarquable effet particulier, semble-t-il, d'une action générale (1).

Park, Powers et Gray, trouvant que l'huile de morue et les irradiations ultra-violettes exercent des actions antirachitiques semblables supposèrent qu'à des effets identiques correspondait une même cause. Le problème n'était que posé. Il n'est pas résolu, mais on peut pen-

(1) A. Hess et Lister J. Hunger. *Soc. for exp. Biology and Medicin*, 1921, t. 18, p. 298.

Amer. Journ. of discases of Children. août 1921 et oct. 1922. A. Hess. Mc. Cann et Pappenheimer. *J. of Biol. Chem.* LE juillet 1922.

A. Hess. *Amer. Journal of Public Health.* février 1922; Lancet, t. 7, 1922.

A. Hess et Margaret Gutman. *J. of Amer. Med. Assoc.*, 7 janvier 1922.

Rollier. *La cure solaire.* Baillière, 1914.

Huldschinski. *Zeitschr. f. Orthop. Chir.* Mai 1920.

Vignard, Mouriquand, Chassard et Bernheim. *Lyon Médical* 1923, p. 1021.

Bethke, Steenbock et M. T. Nelson. *J. of Biol. Chem,* 1923, t. 58, p. 71.

Woringer. *C. R. Soc. Biol.* 27 avril 1923, p. 1160.

Lesné, de Gennes et Ch. O. Guillaumin. *C. R. Acad. des Sciences.* 1er juillet 1923.

Hill et Webster. *IVe Congrès International de Thalassothérapie,* 27-30 avril 1925.

Hart, Steenbock, Elvehjem. *J. of Biol. Chem.*, nov. 1924, pp. 117-131.

Wollmann et Vagliano. *C. R. Acad. des Sciences,* 4 juin 1923.

Wollmann. *Rev. Tub.* 1923, p. 448.

Rothmann et Callenberg. *Klinische Wochenschr,* t. 2, n° 37. 17 sept. 1923.

ser que le développement de certaines recherches en apportera la solution. En 1924, les travaux de Hess, parallèles à ceux de Steenbock et Daniels, ont mis en évidence un fait des plus curieux : à savoir que les rayons ultra-violets dotent certaines huiles jusqu'alors considérées comme inefficaces, de propriétés antirachitiques. Les huiles de coton et de lin, notamment, furent citées comme exemples de cette remarquable métamorphose dont le bénéfice, depuis, s'est étendu au lait de femme, au lait de vache et au lait sec, au jaune d'œuf, à la crème, aux farines de blé et d'avoine à la viande et à différents légumes. Or, Hess rapporte que des légumes verts poussant sous le soleil des Indes, même consommés en grande quantité par les rats, n'empêchent pas, chez eux, le développement du rachitisme. Il n'en est plus de même avec les légumes irradiés. Les effets de l'exposition au soleil et ceux de l'exposition aux rayons ultra-violets sont donc essentiellement différents. Les derniers commencent à être connus pour ce qui est des changements que peut subir la ration alimentaire (1). Steenbock et Black ont montré qu'au point de vue de la croissance et de la calcification, il est facile d'améliorer le rendement des rations données aux rats en exposant leur nourriture aux rayons ultra-violets. Ils ont obtenu, par ce moyen, des résultats comparables à ceux réalisés par l'irradiation directe des animaux. Et cette « activation » des aliments ne se trouve supprimée ni par le vide, ni par le chauffage

(1) Voir L. de Gennes : Le Traitement du Rachitisme par les Aliments irradiés. Presse Médicale n° 72. 9 sept. 1925.

prolongé à 96° pendant 45 minutes, ni par la conservation des substances pendant 24 heures à la température ordinaire. Steenbock et Nelson, d'autre part, ont constaté qu'une ration rachitigène cesse de l'être lorsqu'elle est soumise à la lumière ultra-violette. La simple addition au régime, de lait ou d'huiles irradiées, a permis à Cowell, à Steenbock et Daniels, à Gyorgy, de guérir des sujets rachitiques et d'élever le taux de leur calcémie. Par ailleurs, Steenbock et Daniels ont nettement amélioré le bilan calcique d'enfants non rachitiques, en ajoutant à leur alimentation de petites quantités d'huile d'olive « activée » (1).

Ainsi, l'huile de morue, les rayons ultra-violets, et un grand nombre d'aliments irradiés, produisent les mêmes effets. Et puisque l'action de ces substances consiste, en définitive, à permettre une meilleure utilisation du calcium, leur emploi n'intéresse pas seulement la pathologie des jeunes sujets mais aussi celle de l'adulte.

(1) Park, Powers et Grey. J. Dis. of Child. avril 1923, p. 103.
Hess et Weinstock. Proc. Soc. Exp. Biol et Med. 1924, t. 22, p. 56; 1925, pp. 227-319, J. of Biol. Chem. Déc. 1924, p. 301 ; janvier 1925, pp. 297-305; J. of Amer. Med. Assoc. 20 juin 1925, p. 1910.
Steenbock et Black. J. of. Biol. Chem. sept. 1924, p. 405.
Steenbock et M.-T. Nelson, id., p. 209, nov. 1924.
Cowel. Brit. Med. Journal. 28 mars 1925, p. 594.
Steenbock et Hardy, Science. 1924, t. 60, p. 224.
Steenbock et Daniels. J. of. Am. Assoc. 11 avril 1925, p. 1093.
Gyorgy. Klin. Wochenschr. 4 juin 1925.
Rosenheim et Webster. Lancet 1925, t. 208, p. 1205.

CHAPITRE IV

ROLE DU CALCIUM DANS LES ETATS NORMAUX

Le calcium est un indispensable élément de la matière vivante : les noyaux des cellules ne pourraient s'en passer. Loeb, d'ailleurs, estime qu'eux seuls en contiennent. Un travail de Hohrhammer confirme cette donnée tout au moins dans un cas particulier : les globules rouges sans noyaux, ceux du bœuf, en l'espèce, sont dépourvus de chaux. Par contre, les leucocytes et les globules nucléés en renferment, les premiers, 5 mgrs, les seconds 4 mgrs 03 p. 100.

Calcium et système nerveux. — Les recherches de Loëb ont mis en évidence l'une des plus importantes propriétés du calcium : son rôle modérateur vis-à-vis du système neuro-musculaire. La diminution de la chaux dans les muscles permet d'y faire apparaître des contractions. D'autre part, lorsqu'on injecte à un animal une substance qui précipite les sels calciques, il est possible de reproduire les mêmes contractions et de provoquer, en outre, un tremblement fibrillaire. Dans l'organisme s'observent des phénomènes identiques quand les acides augmentent. Inversement, l'administration de calcium peut faire disparaître ces symptômes.

Nous reviendrons sur l'importance de ce que J. Loeb

nomme « le balancement » des ions métalliques. Ses travaux, ceux de Ringer, de Hamburger et de leurs collaborateurs, ont établi que le rythme des contractions musculaires d'un organe, est lié à la teneur, en proportions bien définies, des ions sodium, calcium, potassium et magnésium du milieu où il baigne. Loeb, notamment, a établi que l'excitabilité des muscles est fonction de la valeur du rapport : (sodium + potassium) : (calcium + magnésium) ; or, le magnésium et le potassium étant, dans le sang, en quantité pratiquement négligeable, ce rapport se simplifie et devient (sodium) : (calcium).

L'action modératrice du calcium sur l'excitabilité du système nerveux central, est mieux connue depuis les travaux de Sabbatini : en appliquant sur le cortex une substance qui entraîne la précipitation des sels de chaux, on détermine des convulsions. Un déficit de calcium agit donc comme un véritable irritant. Inversement, des sels du même métal, mis, même en quantité très petite, au contact direct de l'écorce cérébrale, en diminuent l'excitabilité. Les recherches de Sabbatini, reprises par de nombreux expérimentateurs, ont été confirmées par Regoli ; et Von Quest, déterminant de l'hypocalcémie chez de jeunes chiens par un régime pauvre en chaux, observa une hyperexcitabilité galvanique des nerfs périphériques. D'autre part, Mac Callum, décalcifiant, par dialyse, du sang normal, et conservant à ce milieu tous ses autres composés inorganiques, a obtenu, par injection de ce liquide, des phénomènes d'excitation nerveuse, strictement localisés à la patte injectée. Depuis, Roncorni, Pic, Bonnamour et Raymond ont, de nouveau, contrôlé l'action modératrice

des sels de chaux en supprimant, chez la grenouille, par injection sous-cutanée de chlorure de calcium, les secousses convulsives produites par la strychnine. Injecté à dose suffisante, en même temps que l'alcaloïde, le même sel empêche l'apparition de secousses tétaniques, et cette action anticonvulsivante persiste, au moins, quarante huit heures.

Finkelstein, Larsson, Wernstedt, Nothmann et Wagner, Lust, Rohmer, Elias et Kornfeld, Grégor, Orgler, Schabad, Cybulski ont montré l'importance de l'hypocalcémie et des variations du bilan calcique dans les états spasmophiles. On sait, toutefois, que la théorie calciprive n'explique pas tous les cas de tétanie manifeste. La conception de l'alcalose, comme déterminant la carence des ions calciques, semble mieux convenir à l'interprétation des états où se trouvent modifiée la perméabilité et l'excitabilité cellulaires. Dans les cas, en effet, où la calcémie reste normale, on constate une rupture de l'équilibre acide-base dans le sens de l'hyperalcalinité, ainsi qu'une diminution du calcium ionisé dans le sang. Bigwood a décrit dans l'épilepsie des phénomènes identiques, et rapproché cette affection de la tétanie. L'alcalose et le déficit en ions calciques provoquant l'hyperexcitabilité du système nerveux, ce serait à une toxine spécifique (guanidine pour la tétanie, toxine de Storm Van Leeuwen pour le mal comitial), qu'il faudrait attribuer la modalité des crises spasmogènes. J. Gauthier, enfin, rattache à un trouble du métabolisme calcique la maladie de Parkinson. La paralysie agitante serait, en définitive, le résultat d'une insuffisance thyro-parathyroïdienne, et, de l'incapacité des

centres à fixer le calcium, résulterait l'excitation permanente du système nerveux.

Calcium et rythme cardiaque. — Mickwitz, il y a cinquante ans, découvrit qu'injectée dans les veines d'un chien, à la dose de quelques cc., une solution de chlorure de calcium au dixième renforce les contractions cardiaques. Quelques années plus tard, Ringer montrait que le cœur isolé de la grenouille cesse de battre s'il est irrigué par une solution d'eau distillée contenant du chlorure de sodium, et que les contractions persistent beaucoup plus longtemps si l'eau distillée est remplacée par de l'eau ordinaire, parce que celle-ci renferme des sels de chaux. On peut rapprocher de ces expériences classiques celles, moins citées, de Gerlach : chez des lapins nouveau-nés que l'on saigne et chez lesquels on fait circuler une solution de chlorure de sodium à 9 0/00, la survie du système nerveux ne dure qu'une minute. Si l'on ajoute du chlorure de calcium à la solution précédente dans la proportion optima de 0,05 %, on observe une survie de 124 minutes. Chez un chat de cinq jours, celle-ci a même atteint 167 minutes. Des phénomènes analogues ont été récemment rapportés par Mlle Gheorgiu et Bouckaërt : un cœur perfusé avec du liquide normal de Ringer meurt au bout de 5 à 6 heures. La solution étant saturée d'azote, l'organe ne manifeste aucune vitalité, même si on lui fournit de l'oxygène. Si, par contre, on le perfuse avec une solution de Ringer contenant de la chaux, les contractions réapparaissent pendant 24 heures. Et après cessation des battements, on peut encore le ranimer par l'emploi

d'oxygène. Cette propriété qu'a le calcium d'entretenir la vie lui semble propre, car la substitution de tout autre métal demeure sans effet. Ringer a, d'autre part, observé qu'au contraire du potassium, le calcium renforce les contractions du myocarde. Toutefois, d'après Locke, Hédon et Fleig, Lœb, cet effet n'est possible que si les autres éléments métalliques se trouvent en proportions bien définies dans les humeurs.

Selon Bouckaërt et Noyons, certaines conditions de température seraient capables d'influencer le rythme cardiaque et de suppléer à l'absence de chaux. Bien avant eux, d'ailleurs, Biedermann avait mis en évidence le rôle du facteur thermique. Il provoquait chez la grenouille des contractions rythmiques du sartorius, en immergeant celui-ci dans une solution concentrée de chlorure de sodium à base température. A celle où l'on opère habituellement, une solution de Ringer privée de calcium ou de potassium ne peut entretenir les battements du cœur isolé de la grenouille. Mais Bouckaërt et Noyons affirment qu'un liquide nutritif sans calcium ou sans potassium permet au cœur de battre si la température reste très basse.

Quoiqu'il en soit, l'influence des ions calcium sur le cœur ne saurait être mise en doute. Les recherches de Busquet et Pachon ont d'ailleurs établi que les sels qui précipitent le calcium ou qui l'empêchent d'agir à l'état d'ion, annulent l'action de l'appareil cardio-inhibiteur. Dans les liquides de circulation artificielle, les différents composés calciques ont toujours été employés à une dilution moléculaire très grande (4.400 litres). Or, dans ces conditions, les sels sont décomposés en leurs

ions constituants, et leur degré d'ionisation explique l'identité de leur action sur le système cardio-modérateur. L'ion Ca est donc physiologiquement actif. D'ailleurs, si, dans le sang, le métal n'est plus sous la forme ionisée, l'excitation du pneumogastrique n'arrête plus les battements cardiaques.

Inversement, ainsi que l'ont établi Pi Suner et Bellido, l'addition au sang de sels calciques dissociables, renforce les effets de l'excitation du vague. Langendorff et Hueck, Gross, Boehm, Sakei, Hoffmann, Arima ont expliqué ces phénomènes par la notion d'antagonisme entre les ions calcium et potassium, antagonime qui, d'après Gottschalk et Adler, s'exercerait par l'intermédiaire des systèmes végétatifs.

Cependant, les sels de chaux ne se bornent pas à renforcer les contractions systoliques, ainsi que l'ont montré Langnrdorff et Hueck, et Gross, entr'autres auteurs. On peut, en effet, en résumant les travaux de Brühl, décrire comme il suit les effets du métal sur le muscle cardiaque.

Notons, d'abord, que la nature du sel importe peu : le chlorure, l'azotate ou le formiate, administrés par voie intra-veineuse, agissent de façon identique; l'un comme l'autre renforce les contractions du cœur isolé. Les fortes doses entraînent, parfois, une dissociation auriculo-ventriculaire, qui disparaît dès que cesse l'emploi des sels calciques. L'intoxication mortelle altère seule le rythme auriculaire, en produisant une bradycardie totale qui précède l'arrêt du cœur en diastole. Sous l'action du calcium, d'autre part, la fibrillation auriculaire peut cesser, et faire place à des contractions nor-

males. Lorsqu'on expérimente non plus sur le cœur isolé mais sur l'animal, on observe, aux doses comprises entre 2 et 30 mg par kilo, un ralentissement du rythme sans rapport avec la tension artérielle, puisque cette bradycardie s'accompagne tantôt d'hyper, tantôt d'hypotension. La section des pneumogastriques au cou, ou leur paralysie par l'atropine prévient la bradycardie, ou la fait cesser. Enfin, même après section des vagues, les injections de fortes doses (5 cg et plus par kilo) reproduisent les accidents décrits à propos du cœur isolé (bradysphygmie, arrêt de l'organe). Les doses élevées déterminent toujours une hypotension qui résulte, vraisemblablement, d'un effet toxique sur le myocarde, alors que les doses moyennes provoquent une hypertension explicable par les effets cardiotoniques du calcium et par ses propriétés vaso-constrictives.

Toutefois, les effets vasculaires obtenus avec les fortes doses, diffèrent suivant les expérimentateurs. D'après Schmidt et Günsburg, l'excès de calcium provoque, chez la grenouille, une vaso-dilatation périphérique. Hooker, Alday-Redonnet, Hamburger signalent de la vaso-constriction. Regniers, reprenant cette étude, en perfusant la moitié de la tête isolée du lapin, a observé une vaso-dilatation constante, et réalisé une intense vaso-constriction en empêchant, par le citrate de soude, l'ion calcium d'agir.

Action du calcium sur les muscles. — Les effets cardio-toniques des sels de chaux ne représentent qu'une partie de leur action sur le tissu musculaire. Le calcium agit encore sur l'intestin, la vessie, l'utérus et même,

d'après Bouckaërt et Belehradek, sur ces organes non isolés.

Calcium et respiration. — Schlick injectant à des lapins du chlorure de calcium, a réactivé leur respiration affaiblie par le chloral et la morphine. Chez l'animal non traité par les narcotiques ou faiblement intoxiqué, le métal provoquerait une respiration spasmodique avec pauses expiratoires ou inspiratoires.

Au contraire, Parhon en fait un agent modérateur de la respiration, et Haffner pense que le calcium tend à paralyser le centre bulbaire et que la mort de l'animal peut s'observer par arrêt respiratoire.

Rôle diastasique du calcium. — On sait, depuis les expériences de Arthus et Pagès, quelle est l'importance des sels de chaux dans la coagulation du sang. La transformation du fibrinogène en fibrine n'est, en effet, possible, qu'en présence de calcium. La caséification du lait s'opère par un mécanisme identique. Et Sabbatini qui, le premier, a rapporté à une action d'ions le rôle du calcium dans ce phénomène, a montré, qu'un processus analogue intervient dans la coagulation de la lymphe. De fait, tous les sels qui, sans précipiter le métal, forment avec lui des molécules empêchant la libération de l'ion calcium, entraînent l'incoagulabilité du sang. En généralisant ce mécanisme, on a supposé que les substances organiques qui favorisent la coagulation sanguine le font grâce aux sels de chaux qu'elles renferment. Gley et Richaud l'ont prouvé pour le cas particulier de la gélatine. Cependant Nolf a montré que le chloroforme a une action coagulante très nette en milieu complètement décalcifié, et Weil, a, d'autre part, établi

que le temps de saignement ne dépend ni de l'absence ni de la présence du métal.

Comme on pouvait le prévoir par d'autres exemples dont la pharmacologie est si riche, avec le chlorure de calcium, agent hémostatique, des résultats contraires s'observent suivant les doses qu'on emploie. D'après Horne, lorsqu'elles sont élevées, le retard subi par la coagulation est très net. Selon Wright, le même sel, en excès, n'augmente pas mais diminue, « in vitro », la coagulabilité du sang décalcifié, et, lorsqu'on l'ingère en grande quantité, affaiblit le pouvoir coagulant du sang normal. Enfin, dans ce phénomène, les sels de chaux ne sont pas tous interchangeables : le sulfate, très soluble, est sans effet, et l'action du chlorure paraît bien faible si on la compare à celle de l'azotate.

Le calcium intervient encore dans plusieurs secrétions glandulaires et, vraisemblablement, dans toutes. A ce point de vue, la sécrétion pancréatique reste la mieux étudiée. Ainsi que l'ont montré Delezenne puis Lombroso, le suc pancréatique décalcifié est inactif, mais l'addition d'un sel de chaux soluble lui restitue ses propriétés.

Calcium et immunité. — Les recherches de Hamburger ont établi que si une diminution des ions calciques dans le milieu humoral augmente la perméabilité des parois des capillaires, une élévation du taux de ces ions provoque le phénomène inverse. Confirmant ces données, Cook a observé qu'au contraire d'un excès d'ions sodium, qui exagère la perméabilité des membranes cellulaires, un excès d'ions calcium imperméabilise celles-ci. Ce pouvoir, que partage le calcium avec

d'autres métaux mais qu'aucun d'eux, semble-t-il, ne possède au même degré, expliquerait certains effets biologiques des sels de chaux. Cook injectant simultanément un antigène, tantôt avec du citrate de soude, tantôt avec du chlorure de calcium, a constaté que les anticorps se forment en abondance et très rapidement lorsqu'on introduit en même temps dans un organisme l'antigène et du citrate de soude. Le phénomène inverse accompagne l'injection combinée d'antigène et de chlorure de calcium.

A propos des troubles de la calcémie dans les états morbides, nous avons indiqué les modifications de la teneur du sang en ions calciques, au cours du choc anaphylactique. C'est au calcium, encore, que, d'après Hamburger, serait due l'exaltation du pouvoir phagocytaire des globules blancs. Alors que le baryum, le strontium et le magnésium sont sans effet, le calcium exagère les mouvements amiboïdes des phagocytes.

Calcium et perméabilité cellulaire. — L'influence qu'exerce le calcium sur les parois des cellules, explique, probablement, la plupart de ses effets physiologiques. Il n'est pas impossible que, de ce rôle fondamental, spécifique, découlent toutes les autres propriétés, aucun autre élément ne possédant au même degré le pouvoir d'imperméabiliser les membranes cellulaires.

En 1907, Fühner signalait que les muscles perdent leur perméabilité à la guanidine lorsqu'on ajoute, à une solution de cette substance, une minime quantité de chaux. Puis Osterhout a montré que les cellules des spirogyres, en présence d'un peu de chlorure de calcium, spirogyres en présence d'un peu de chlorure de calcium

deviennent imperméables au chlorure de sodium en solution hypertonique. Mac Callum n'a pu réaliser l'hémolyse des globules rouges par la saponine, lorsqu'il ajoutait au milieu des traces de chaux. C'est encore par addition de calcium qu'Eisler neutralisa l'action de la quinine sur les glandes, et que Lœwi et Ishizaka ont empêché celle de la muscarine sur le cœur.

Récemment, Underhill et Closson, puis, Brinkmann, ont trouvé que l'imperméabilité du glomérule rénal vis-à-vis du glucose sanguin à concentration normale, nécessite une concentration déterminée d'ions calciques. Hamburger a, d'autre part, observé qu'une solution de sels de chaux, injectée dans la patte de la grenouille, ne détermine pas d'œdème pour une certaine concentration en ions calcium du liquide introduit : si ce taux diminue, l'œdème se forme; s'il augmente, les vaisseaux se contractent. L'auteur admet qu'un milieu humoral pauvre en ions calciques augmente la perméabilité des parois capillaires.

On sait, par les recherches de Cook, qu'au contraire d'un excès d'ions sodium qui exagère la perméabilité des cellules, un excès d'ions calcium la supprime. Confirmant ces données, Chiari et Januschke observent que, dans les membranes cellulaires, tout se passe comme si le calcium augmentait de façon quasi-spécifique la consistance des colloïdes. Cette notion s'accorde avec l'hypothèse de Hoeber, pour qui ce métal « stabilise » les substances colloïdales, favorise leur « tassement » : une des ses plus remarquables propriétés n'est-elle pas de faire passer les sols à l'état de gels ?

Il est difficile de préciser par quel processus les sels

calciques modifient la perméabilité cellulaire. Ils peuvent agir par l'affinité qu'ont pour eux les protéïnes des parois, ces substances contribuant à fixer la chaux par un mécanisme analogue à celui invoqué par Blum à propos de l'ossification. Les membranes animales ou végétales sont constituées par des gels plus ou moins hydratés, c'est-à-dire plus ou moins perméables. Or, les protéïnes qui entrent dans la composition du protoplasma, et celles des parois des cellules, semblent particulièrement avides de calcium. Cette affinité expliquerait, jusqu'à un certain point, le pouvoir imperméabilisateur des sels de chaux.

D'une manière générale, alors que le potassium semble provoquer un état de dilution qui accélérerait certains phénomènes vitaux, tout se passe comme si le calcium déterminait une condensation cytoplasmique.

La perméabilité au calcium des tissus varie d'ailleurs suivant qu'on les considère à l'état normal ou dans les états pathologiques. C'est ainsi que, d'après Wolf, les tissus néoplasiques peuvent absorber vingt fois plus de chaux que les tissus sains, alors qu'ils ne fixent que le triple de leur valeur initiale en potassium. La perméabilité des parois cellulaires est, vis-à-vis du calcium, d'une telle sensibilité, qu'elle se modifie dès que la concentration en ions calciques varie de quelques millièmes pour cent.

Calcium et diurèse. — Les propriétés diurétiques des sels de chaux, surtout vulgarisées par les travaux de L. Blum, en 1920, sont, en réalité, connues depuis fort longtemps.

En 1868, Baudon signalait la guérison d'une forme

très grave de néphrite traitée par l'iodure de calcium. La même année, Küchenmeister recommandait l'eau de chaux dans la thérapeutique des néphrites scarlatineuses aiguës, comme une médication active, propre à augmenter la diurèse, à diminuer l'albuminerie, et à faire disparaître promptement l'anasarque. Bien avant même que n'aient été publiés ces témoignages, Strohmeyer vantait, vers 1838, les effets du phosphate de chaux « dans les hématuries de toute nature ». S'inspirant de cet exemple, Caspari, en 1872, puis, Engelsberg, en 1873, attiraient l'attention de leurs confrères sur quelques cas de guérison non moins remarquables.

Par ailleurs, l'usage empirique fort ancien des eaux minérales calciques dans le traitement des affections rénales, s'accorde avec les observations cliniques et les plus récentes recherches. Wright et Ross, Cecconi, Spadano, A Netter publiaient, il y a vingt ans, les excellents effets des sels de chaux au cours des néphrites. Ces communications, comme celles, plus tardives, de Porges et Pibram, de Schulz et Hülse, de Meyer, furent, nous semble-t-il, trop peu remarquées. Nous rappellerons encore que Chiari et Januschke, injectant à des chiens, par voie intra-veineuse, de l'iodure de sodium, et provoquant ainsi un épanchement dans la plèvre et dans le péricarde, ont empêché la formation de liquide dans les séreuses par injection simultanée de chlorure de calcium.

En ces dernières années, Blum et ses élèves ont confirmé ces faits, nettement mis en évidence les vertus diurétiques des sels calciques et tenté d'en fournir une

interprétation. Blum, expérimentant avec le chlorure de calcium, a montré que le rôle du métal est prépondérant, et non pas celui du chlore, car d'autres sels de calcium augmentent la diurèse. Inversement, encore que Haldane, Hill et Luck le contestent, d'autres chlorures métalliques, notamment le chlorure d'ammonium, n'auraient pas cette action diurétique.

Une série d'arguments a permis à Blum de conclure que le chlorure de calcium intervient par des modifications humorales : l'introduction de ce sel dans le sang y entraîne, en effet, une augmentation du calcium et une diminution du sodium. Très rapidement, avant le début de toute diurèse, il se produit, par départ d'eau, une concentration du sang. Enfin, lorsque les quantités injectées sont trop faibles pour déterminer un effet diurétique, on observe non pas une concentration, mais une dilution du sang. Le calcium a donc une action très nette sur la teneur du sérum en sodium et même en potassium, à condition, toutefois, que les doses administrées soient suffisantes. Dans les humeurs, il existe entre les trois cations calcium, sodium et potassium, un équilibre dont la rupture se traduit par l'élimination du principal antagoniste du cation surajouté.

Daniélopolu a supposé que l'action diurétique du calcium était la conséquence de son influence cardiotonique. L'épreuve thérapeutique prouve indirectement qu'il n'en est rien, les hydropisies d'origine cardiaque étant aggravées et non améliorées par le traitement. On peut, d'ailleurs, dissocier l'action diurétique de l'action cardiotonique en vérifiant que les doses nécessaires à la réalisation de celle-ci, ne peuvent produire celle-là. Les

expériences de Bruhl, précédemment citées, ont également prouvé la complète indépendance des deux effets.

Calcium et Développement. — Cette propriété qu'a le calcium, de gélifier les substances colloïdales, intervient dans les expériences de Herbst sur les œufs d'oursin : privée de sels de chaux, l'eau de mer entretient bien la reproduction des cellules mais n'en permet plus l'adhérence et le groupement. Sjolleman a, d'autre part, relaté qu'un régime pauvre en calcium, subi pendant une longue période, entraîne la disparition du pouvoir reproducteur, en même temps qu'apparaissent, histologiquement, des anomalies testiculaires. Enfin, Mlle Mendeleef et A. Slosse, étudiant le rôle des sels calciques et potassiques dans le développement embryonnaire, ont constaté que l'ion calcium semble se comporter, tout au moins, « in vitro », comme un excitateur de la croissance.

Calcium et cancer. — Le rôle de l'iode dans l'activité cellulaire ne doit pas faire perdre de vue celui du calcium. L'affinité spéciale des cellules cancéreuses pour l'iode est une notion devenue classique depuis les travaux de Takemura et de Van den Vilden. On peut en dire autant de l'accumulation de silice dans les tissus néoplasiques. Or, d'après Thomas, lorsque, dans ceux-ci, le taux de la silice augmente, celui de la chaux diminue. D'autre part, Clowes et Frisbie ont constaté que, chez la souris, les tumeurs à développement rapide ont une teneur élevée en potassium, et que celles à marche lente sont, au contraire, relativement riches en calcium. Les travaux de Beeble confirment ces résultats, et, tout

récemment, Policard et Pillet, sur des cancers expérimentaux, ont vérifié que les tissus néoplasiques, très pauvres en matières minérales, le sont particulièrement en calcium. Gorup, Schopp, Robin rapportent qu'aucun des éléments minéraux qu'on trouve normalement dans les tissus, ne manque dans le cancer. Toutefois, la prédominance de tel ou tel métal s'observe à tel ou tel stade du développement des tumeurs. Lorsqu'elles sont jeunes et en pleine évolution, le sodium et, surtout, le potassium, sont augmentés, alors que la quantité de calcium s'accroît nettement dans les néoplasies anciennes ou en dégénérescence. Ces modifications correspondent, d'après Bataillon, d'une part, au rôle physiologique du sodium, du potassium, et, plus généralement, des alcalins monovalents, accélérateurs des phénomènes vitaux, et, d'autre part, aux fonctions inhibitrices du calcium, du magnésium, et plus généralement, des alcalino-terreux bivalents. En sorte que les rapports (Na: Ca) et (K: Ca) peuvent être considérés comme les témoins de l'activité des cellules cancéreuses. On ne peut encore dire, si les variations de ces rapports sont antérieures ou postérieures au début du cancer.

Wolf, reprenant sur des souris l'étude comparative du rapport K : Ca dans les tissus sains, et dans l'épithelioma de la glande mammaire, a observé que les variations de ce quotient restent parallèles à l'intensité de la prolifération cancéreuse, et oscillent entre 15 et 20 pour les tumeurs à développement rapide, entre 5 et 10 pour celles à développement lent. La greffe cancéreuse évolue de façon très différente selon qu'elle est riche en calcium ou en potassium : la multiplication cellulaire

est ralentie dans le premier cas, accélérée dans le second. Enfin, l'étude histo-chimique montre que le calcium diffuse dans la cellule, alors que le potassium se fixe surtout au voisinage du noyau. L'imprégnation des tissus par l'un de ces métaux ne fait d'ailleurs pas disparaître l'autre complètement ; en certains cas, même, la diminution se montre peu sensible. En réalité, l'imbibition des cellules cancéreuses est le phénomène qui traduit leur perméabilité anormale : le tissu néoplasique, nous l'avons vu, peut absorber le triple de sa teneur initiale en potassium et vingt fois plus de calcium que les tisus normaux. On sait, d'ailleurs, que la perméabilité des tissus aux ions métalliques se confond avec la résistance électrique qu'ils présentent. Watermann a montré que celle des tumeurs était nettement plus faible que celle des tissus sains. Cette diminution, qui marche de pair avec l'appauvrissement des cellules en chaux, est si constante que sa mesure pourrait, en nombre de cas, servir d'élément de diagnostic.

D'après les travaux que nous venons de rappeler, la calcithérapie semble indiquée pour entraver l'évolution des processus cancéreux. Les récentes recherches de Rémond, Sandrail et Lassale, signalant que, dans le cancer du goudron, chez le lapin, la calcémie s'abaisse chez tous les sujets au moment de la cancérisation, encouragent encore à employer cette méthode. Cependant, Koerbler, malgré l'emploi de doses très fortes et très concentrées, n'a observé aucune différence nette entre les rats traités par des sels calciques ou potassiques et les animaux témoins. Mais avant de conclure, ici, à l'inefficacité du calcium, sans doute conviendrait-il de

fixer le choix des sels à employer, leur mode d'administration et, surtout, les doses utiles, un excès de chaux ingérée ou injectée pouvant, non pas réminéraliser, mais décalcifier les tissus. Aux expériences de Koerbler s'opposent, d'ailleurs, celles de Troisier et Wolf : le calcium retarderait nettement l'apparition de tumeurs cancéreuses expérimentales et diminuerait le nombre des greffes positives, alors que le potassium aurait une action inverse. Reding, enfin, n'a pu reproduire de cancer expérimental chez des souris badigeonnées au goudron, lorsqu'il leur injectait simultanément les sels calciques et magnésiens. Résultat à rapprocher des faits signalés par Abderhalden et d'après lesquels, chez les batraciens, la métamorphose provoquée par les corps iodés, diffère, suivant la teneur de l'eau en calcium et en magnésium.

Antagonisme des ions calcium et d'autres ions métalliques. — Les expériences de Ringer et de Loeb furent, on le sait, les premières à établir la notion d'antagonisme entre certains sels métalliques. La teneur de l'eau de mer en chlorure de sodium, la présence constante de ce sel dans les humeurs d'organismes très divers permettant d'y voir la substance la plus apte à entretenir la vitalité de différents organes, conduisit Ringer à utiliser le sérum dit « physiologique » dans ses premières et classiques recherches sur le cœur de grenouille. Mais, contre toute attente, le cœur, dans ce milieu, ne put conserver son rythme normal. Les contractions, d'abord affaiblies, cessèrent environ dix minutes après le début de l'immersion, et le muscle cardiaque ne répondit plus aux excitations électriques. Celles-ci redevinrent

efficaces après addition d'une minime quantité de calcium, laquelle, un peu plus tard, fit réapparaître les battements spontanés. Mais le cœur, en état d'hypertonicité, présentait alors une phase diastolique plus courte et une tendance progressive vers un arrêt en systole.

Etudiant les effets produits par l'addition de différents sels, Ringer nota que des traces de potassium suppriment l'excès de tonicité sans faire renaître l'effet inhibiteur du sodium. Plus tard, Loeb montra qu'il était essentiel, pour conserver les battements cardiaques et l'excitabilité musculaire, d'utiliser une solution isotonique au sang de l'animal et contenant, pour 100 molécules de chlorure de sodium, 2 molécules de chlorure de calcium et 2 molécules de chlorure de potassium. Loeb établit encore que l'influence des milieux physiologiques tient moins à la présence de tels ou tels sels qu'à leur antagonisme. Un sel toxique, en effet, ne l'est plus lorsqu'on le mélange à un ou plusieurs autres. Ainsi, les œufs de Fundulus heteroclitus, qui meurent dans une solution de chlorure de sodium isotonique avec l'eau de mer, parviennent à se développer lorsqu'on ajoute à cette solution une petite quantité d'un sel de métal bivalent, trivalent ou quadrivalent. A doses différentes, et avec une efficacité d'ailleurs variable, ces métaux suppriment tous la toxicité du sel marin.

La présence d'un ensemble de sels est donc indispensable. Aussi Loeb désigna-t-il les milieux où la réunion de plusieurs ions différents est biologiquement réalisée, par les termes de « solutions physiologiquement équilibrées ».

Une série de recherches montra que cet équilibre des ions calcium, sodium, potassium et magnésium est un caractère spécifique des milieux humoraux. Comme on l'a vu, ces ions, mono ou bivalents, influencent deux facteurs essentiels de l'activité organique : la perméabilité et l'excitabilité cellulaires, celle-ci pouvant, d'ailleurs, dépendre de celle-là. D'autres expériences, effectuées sur des plantes terrestres ou aquatiques, ont fourni des résultats en tous points comparables aux précédents. Des graines de froment qui ne peuvent se développer dans une solution de chlorure de sodium ou de potassium, poussent très bien quand on lui ajoute un peu de chlorure de calcium, de baryum ou de strontium. Ces trois derniers métaux ont, en effet, des actions voisines. Celle du baryum, toutefois, motive une réserve : chez l'animal, tout au moins, les sels de baryum sont toxiques.

Ralph Mines a montré qu'en un certain nombre de cas, chez la grenouille, le calcium, le strontium et le baryum se comportent de même, mais suivant une progression décroissante fort nette. La valence, seule, ne peut être invoquée pour expliquer cette analogie d'action, car le magnésium ne peut être substitué à l'un de ces métaux. Si, en effet, le magnésium agit comme le calcium sur les muscles baignant dans des solutions de sodium, de lithium ou de potassium, il n'en est plus de même lorsqu'on étudie la conduction des nerfs moteurs et l'action inhibitrice du vague, où la substitution n'est plus possible. Ralph Mines suppose que si, dans l'antagonisme des différents sels, les valences métalliques ont une action dominante, il faut, au moins en ce qui con-

cerne les effets observés sur le système neuro-musculaire, faire intervenir l'action probable de composés chimiques bien définis. Le calcium, le strontium, le baryum formeraient ces composés et se substitueraient les uns aux autres, alors que le magnésium ne le pourrait pas. On peut donc opposer, dans certains cas, ce dernier élément aux autres métaux du même groupe.

Pour le calcium, cet antagonisme a été bien mis en évidence par Meltzer et Auer. Le calcium, en effet, supprime très rapidement les phénomènes d'inhibition produits par le magnésium, et cet antidotisme s'observe d'une manière frappante chez le lapin anesthésié par injection sous-cutanée de 1 gr. 7 par kilo d'une solution de sulfate de magnésium à 25 %. La narcose cesse presque immédiatement lorsqu'on injecte, par voie intraveineuse, environ 8 cc d'une solution de chlorure de calcium à 3 %. Gottlieb et Meyer supposent, qu'ici, le magnésium agit sur la cellule nerveuse par déplacement du calcium. Maigre fit remarquer, à ce propos, qu'une influence antagoniste n'est pas, fatalement, la conséquence d'un déplacement d'ions, mais que celui-ci serait rendu probable si, à l'injection d'un sel de magnésie, correspondait l'élimination d'une certaine quantité de calcium. Sur ce point, on ne sait rien encore. Etant donné, d'autre part, qu'un animal ayant reçu par voie sous-cutanée 0 gr. 3 à 0 gr. 4 de chlorure de calcium par kilo, meurt paralysé en quelques jours, il serait intéressant de contrôler, dans ce cas, l'effet antagoniste du magnésium, en injectant un de ses sels. Cet antagonisme a été confirmé récemment. Tourbina, en employant du chlorure de calcium par voie intraveineuse,

à la dose de 0 gr. 05 par kilo, put provoquer de l'hypertension et de la bradycardie. Dans les mêmes conditions, une solution de chlorure de magnésium déterminait des résultats exactement contraires.

Ringer, Loeb, Gottschalk et Adler ont montré que le calcium s'oppose au potassium, ainsi qu'il est facile de le vérifier sur le cœur isolé, dont les contractions, plus amples et désordonnées avec une solution calcique sans potassium deviennent au contraire moins énergiques et plus régulières avec une solution calcio--potassique. Cet antidotisme, constaté d'ailleurs à propos de l'évolution des cellules cancéreuses, a été recherché par Howell et Duke, Bouckaërt et Ten Cate, dans le domaine des nerfs du cœur. Un cœur isolé de grenouille, arrêté par un excès de calcium, de potassium ou de magnésium, dans le liquide circulant, se remet à battre si l'on excite le nerf accélérateur ou si l'on fait usage d'adrénaline. Encore arrêté lorsqu'on l'irrigue longuement avec une solution de Ringer dépourvue de potassium, l'organe, de nouveau, s'anime alors. Avec une solution de Ringer décalcifiée, le cœur cesse rapidement de battre, et son rythme n'est réveillé ni par l'excitation du sympathique, ni par l'adrénaline.

D'autre part, la perfusion du cœur de grenouille par une solution isotonique de sel marin inhibe le vague beaucoup plus tardivement que par l'emploi d'une solution de Ringer sans calcium.

Busquet, étudiant les effets du calcium, du potassium et de l'ammonium sur le cœur isolé n'a pas observé d'arrêt momentané de l'organe lorsqu'on y fait circuler des solutions de teneur décroissante en calcium. Le con-

traire se produit lorsqu'on emploie les solutions des deux autres métaux.

Dans le même ordre d'idées, les recherches de Wernstedt semblent des plus intéressantes. Pour étudier l'action des sels de calcium, de sodium et de potassium, sur l'excitabilité neuro-musculaire, il fit absorber à des enfants spasmophiles du petit lait, modifié dans sa composition et privé d'albumine. Il observa que le mélange sodium-potassium augmentait de façon constante l'excitabilité électrique, que l'association calcium-potassium déterminait, parfois, un effet analogue, qu'enfin le mélange calcium-sodium, nettement moins actif que le précédent, ne provoquait d'hyperexcitabilité que dans 18 % des cas. L'auteur explique ces résultats par l'action inhibitrice du calcium et l'action excitatrice du potassium.

On sait, d'ailleurs, depuis les travaux de Brinkmann, Underhill et Closson que le chlorure de calcium diminue la perméabilité du rein au glucose, en quoi ce sel semble avoir une action antagoniste de celle du chlorure de sodium. On sait aussi que l'administration de sels calciques ou potassiques entraîne de profondes perturbations dans l'équilibre humoral entre les cations sodium, calcium, potassium et magnésium. La richesse des humeurs en métal ingéré s'accroît, en effet, alors que diminue leur teneur en métal antagoniste : calcium et potassium appauvrissent en sodium le milieu humoral. Inversement, l'ingestion de sodium fait décroître le taux du potassium et du calcium. L'absorption de ce dernier diminue le sodium sanguin et celui des humeurs, proportionnellement aux quantités ingérées, à condition,

toutefois, que le sodium puisse s'éliminer par le rein. La clinique a prouvé que cette action du calcium s'exerce dans les hydropisies et dans les épanchements inflammatoires. Là encore, ce métal déplace le sodium, entraîne de l'eau et assèche la séreuse. L'administration de sodium reproduit alors l'inflammation.

L'antagonisme des ions métalliques semble expliquer encore nombre d'autres effets thérapeutiques. C'est ainsi que Netter, bien avant les travaux de Blum, pensait que, dans l'épilepsie, les résultats heureux du régime déchloruré sont moins en rapport avec la diminution du chlore ingéré qu'avec la diminution du sodium, considérée comme favorisant l'action antagoniste du calcium.

Dans la tétanie, les effets de la calcithérapie ont été aussi interprétés comme une modification produite par l'antidotisme des ions métalliques. Chez les animaux paratyhroïdectomisés, en effet, le rapport (Na+K) : (Ca+Mg) qui, normalement, oscille entre 29 et 31, peut s'élever peu de temps avant la mort jusqu'à 52,8. Gross et Underhill ont démontré que, dans cette affection, la teneur du sodium reste invariable. Le potassium et le magnésium étant, comme toujours, en trop faibles proportions pour influencer sensiblement le rapport précité, c'est le taux fortement abaissé du calcium qui intervient seul pour entraîner la rupture de l'équilibre ionique.

La notion d'antagonisme entre le calcium et le potassium expliquerait encore les faits signalés par Clowes et Frisbie, par Beeble, par Policard et Pillet, Troisier et Wolf, à propos des cancers expérimentaux. Enfin, pour ce qui est du sodium, elle est nettement établie par l'ex-

périence de Chiari et Januschke où fut empêchée la formation de liquide dans les séreuses du chien par injection intraveineuse, simultanément pratiquée, d'iodure de sodium et de chlorure de calcium, alors que le premier sel introduit seul provoque d'abondants épanchements.

On sait que Gottschalk et Adler ont supposé qu'en définitive le calcium et le potassium agiraient par l'intermédiaire des systèmes végétatifs. Le premier de ces métaux, se comportant vis-à-vis du cœur comme le sympathique, serait sympathicotrope, le second pour les raisons inverses, serait parasympathicotrope. Plaident dans ce sens un certain nombre de faits.

Krauss et Zondek ont trouvé que l'excitation du vague ne produit plus l'inhibition du cœur, mais son excitation, lorsque le calcium est en excès. Kolm et Pick, pour le même organe, ont signalé qu'un déficit de calcium diminue les effets de l'excitation du sympathique. Mais l'excès même du calcium, dans les expériences de Zondek, n'exclut pas l'affinité du métal, à doses moindres, pour le vague, et les mêmes réserves s'appliquent aux conclusions de Kolm et Pick.

Ainsi que le prouvent, en effet, d'autres recherches, la prédominance de l'un ou de l'autre système végétatif dépend des doses employées. Cazzola a observé qu'avec de faibles doses de chlorure de calcium, injecté par voie intra-veineuse (0 gr. 002 par kilo de lapin) on exagère l'excitabilité du vague et non pas celle du sympathique. L'injection de doses fortes, ou celle de substances décalcifiantes, détermine l'effet contraire. Employé à petites doses, chez le lapin, le calcium serait donc parasympathicotrope. Brühl, expérimentant sur 35

chiens et quelques lapins, note qu'aux doses variant entre deux milligrammes et trois centigrammes par kilo d'animal, l'ion calcique introduit dans la circulation sous forme de chlorure, de nitrate ou de formiate, détermine de la bradycardie que prévient la section des pneumogastriques au cou ou leur paralysie par l'atropine. C'est encore un ralentissement du rythme cardiaque qu'a observé Tourbina après injection intra-veineuse de chlorure de calcium à la dose de 0 gr. 05 par kilo d'animal. Rosen, n'utilisant chez ses malades que des solutions de concentrations variant entre 1 et 1,50 % a signalé, chez tous les sujets dont le cœur était sain « un ralentissement du pouls, en même temps qu'un renforcement des pulsations ». Pi Suner et Bellido, ont, par aillèurs, montré que l'addition au sang de sels calciques ionisables renforce nettement les effets de l'excitation du vague.

Les recherches de Lœvi et de ses élèvs ont encore montré qu'entre la digitale et les sels de calcium existe une synergie remarquable. Le métal rendrait le cœur plus sensible à l'action du glucoside, ainsi que semblent l'établir les observations de Starkenstein. Après avoir traité des sujets atteints de typhus exanthématique par de fortes doses de chlorure calcique, Starkenstein fut amené à ordonner plus tard à ces mêmes malades de la digitale. L'effet de celle-ci fut de beaucoup plus marqué qu'à l'ordinaire et provoqua rapidement une bradycardie si prononcée qu'elle nécessita la suppression du traitement digitalique. D'après Loewi, le calcium et la digitaline agissent dans le même sens et peuvent se remplacer.

Kylin, étudiant la calcémie chez des sujets atteints

d'hypertension dite « essentielle », trouve le rapport calcium : potassium modifié par déficit de calcium. Au contraire de l'auteur qui conclut, ici, à la prédominance du vague sur le sympathique, nous admettrions plus volontiers une rupture de l'équilibre en faveur du sympathique, normalement excité par le potassium, le parasympathique ne l'étant pas suffisamment par le calcium.

Cazzola observe que l'excès de calcium produit du myosis, et abolit ou diminue, chez le lapin, l'action mydriatique de l'excitation du sympathique cervical. Et Daniélopolu a montré, notamment pour l'estomac de l'homme, que si les fortes doses produisent un résultat inverse, les petites doses de calcium exagèrent nettement la contractilité gastrique.

L'affinité vagotonique du calcium n'est donc pas moins défendable que le rôle sympathicotonique qu'on lui attribue généralement. Les deux interprétations, toutefois, paraissent conciliables, si l'on tient compte des doses employées, car, ainsi que le prouve un récent travail de Popescu-Inotesti, il en est des sels de chaux comme des autres agents pharmacodynamiques : les effets obtenus dépendent, avant tout, de la quantité injectée ou ingérée. Il importe aussi de tenir compte de l'instabilité des systèmes végétatifs d'un grand nombre de sujets, et d'admettre comme probable l'action amphotrope du métal. Cependant, nous pensons qu'aux doses et dans les cas où on les a employés jusqu'ici en thérapeutique, les sels de calcium se comportent comme des excitants du parasympathique.

CHAPITRE V

LE CALCIUM
DANS LES ETATS PATHOLOGIQUES (1)

Dans les états normaux où elle peut momentanément s'observer, la décalcification dépend surtout du régime. Une alimentation trop riche en chaux, trop riche en bases, ou très acide ; l'abus du sel (qui augmente l'acidité du suc gastrique) en sont les causes ordinaires.

Sans revenir sur les troubles de ce métabolisme pendant l'évolution d'états morbides déjà mentionnés à propos de la calcémie, nous rappellerons que d'importantes spoliations calcaires ont été décrites au cours de certaines dyspepsies et de la plupart des entérites. Loeper explique ces pertes de chaux par l'hyperacidité du milieu gastro-intestinal. Dans les infections et les intoxications, le calcium s'élimine — quantitativement — de façon très variable. Dans la pneumonie, la grippe, la rougeole, la scarlatine, les oreillons, la typhoïde et les paratyphoïdes, les méningococcémies et l'encéphalite épidémique, si l'on ne tient pas compte des modifications préalables du terrain, il semble que la décalcification devienne sensible au moment de la crise ou de l'entrée en convalescence. Encore n'en juge-t-on que par

(1) Voir : Calcémie dans les états pathologiques.

l'examen, très insuffisant, des urines. Quand il s'agit de syphilis et de paludisme, la déminéralisation, toujours appréciée par le même moyen, n'apparaît nettement qu'à l'époque où les malades se cachectisent; mais on peut la provoquer dès le début de la maladie, par le traitement mercuriel, arsenical ou quininique.

Par ailleurs, toute manifestation fébrile, dès qu'elle se prolonge, paraît s'accompagner de décalcification. Celle-ci, constante, d'après Soetber, dans les inflammations du gros intestin, se retrouve encore dans le saturnisme, dans les altérations du parenchyme hépatique, le cancer du foie, le diabète, l'hémoglobinurie paroxystique. On sait que l'acidose, par les changements de réaction des colloïdes protéïniques qu'entraîne ce phénomène, permet d'interpréter un grand nombre d'états morbides où une déperdition calcique est en cause. Mais il nous semble nécessaire d'insister, maintenant, sur les perturbations apportées au processus fixateur de la chaux par les altérations endocriniennes.

Sans dénier aux autres glandes une influence certaine, possible ou simplement probable, il convient, d'après les recherches précédemment résumées, d'attribuer aux parathyroïdes le principal rôle dans le métabolisme du calcium. Dans les états pathologiques, ces glandes paraissent agir par un double mécanisme: elles continuent d'influencer de façon spécifique ce métabolisme, et il est vraisemblable, d'autre part, qu'elles constituent contre les infections un organe de défense qui maintient la calcémie au taux normal et augmente par ce moyen la résistance des cellules.

Les travaux de Grove et Vine justifient, semble-t-il,

cette manière de voir. Une centaine de sujets, atteints d'affections chroniques (1), présentaient tous de l'hypocalcémie. Sous l'influence du traitement parathyroïdien des améliorations sensibles ne furent constatées que dans la mesure où la calcémie se rapprocha du taux normal. Les troubles morbides, ainsi traités, d'ailleurs disparates, comportaient cependant deux facteurs communs : une intoxication chronique et un abaissement de la teneur du sang en ions calcium, celui-ci peut être explicable par une combinaison du métal avec des toxines. Dans ces cas, d'après les auteurs, la médication parathyroïdienne déclancherait parfois, au début du traitement, une exacerbation du processus infectieux : par exemple, une appendicite chronique devint aiguë et nécessita une intervention. Cette sorte de « coup de fouet » donné au foyer septique par l'administration buccale, pendant plusieurs jours, d'extraits parathyroïdiens, à la dose de 0 gr. 0065, matin et soir, aurait peut-être pour effet de stimuler par contre-coup la défense de l'organisme. Peut-être encore s'agit-il d'actions analogues exercées sur les microbes et sur les cellules. En-

(1) Grove et Vine groupent comme il suit affections les traitées par leur méthode :

a) ulcéreuses : ulcères variqueux, ulcères digestifs (gastriques et duodénaux), métrite ulcéreuse du col, gommes ulcérées.

b) suppurées : sinusites, amygdalites, otites, pyorrhée alvéolaire, pyélonéphrites.

c) non suppuratives : arthrites rhumatismales, ostéo arthrites, rhumatisme chronique, artério-sclérose, eczéma, chlorose, sciatique.

d) affections diverses : ménorragies, urticaire, hypertrophie de la prostate.

fin, et c'est sans doute l'hypothèse la plus probable, l'activité phagocytaire, renforcée par la teneur plus élevée du plasma en calcium, permet d'expliquer les deux phénomènes. Grove et Vine insistent sur ce point : dans presque tous les états morbides qu'ils ont étudiés, il était possible de trouver un foyer septique primitif ; mais, parfois, ce foyer jusqu'alors méconnu, devint cliniquement appréciable après emploi de la médication parathyroïdienne.

L'ensemble des cas rapportés par ces auteurs conduit, nous semble-t-il, aux conclusions suivantes :

1° Le calcium ionisé du sang est en déficit chez tous les sujets pour lesquels une toxémie chronique est en cause. En conséquence, l'hypocalcémie peut être considérée comme la manifestation d'une infection chronique et doit faire systématiquement rechercher un foyer septique préexistant.

2° Chez tous les sujets où se rencontrent des lésions dues à de tels états, une amélioration s'observe quand la calcémie revient à son taux normal, et seulement alors.

3° On peut élever le taux de la calcémie par l'emploi d'extraits parathyroïdiens mieux que par l'injection de sels calciques.

4° La médication parathyroïdienne, dont l'influence sur le métabolisme du calcium est si nette, ne semble pas agir de façon spécifique sur tel ou tel agent microbien, telle ou telle toxine.

Ces données, qui ne paraissent pas encore suffisamment vulgarisées, permettront sans doute de multiples applications cliniques (voir la partie de ce travail consacrée aux variations de la calcémie). Certaines affec-

tions ont déjà été étudiées sous ce rapport. Nous allons en dire quelques mots.

Calcium et tuberculose. — Nombre de phtisiologues réduisent à peu de chose le rôle du terrain, pénétrés de ce fait que l'espèce humaine, réceptive au bacille de Koch, se défend contre lui par une immunité spécifique acquise, et que « celle-ci absorbe à peu près tout ce qu'on sait de la part du terrain dans le déterminisme de la maladie » (1) Cependant, la conception classique est admise par un grand nombre d'auteurs, qui parlent de « terrain tuberculisable », de terrain « prédisposé », de « pré-tuberculose ».

Il y a cinquante ans, Teissier montra qu'un rapport existait entre la phosphaturie et les états bacillaires. Mais alors qu'en France, depuis ces travaux, la décalcification fut toujours décrite comme un signe précoce de tuberculose, les auteurs allemands la considèrent aujourd'hui comme un signe tardif et inconstant. Certains d'entre eux nient la valeur du symptôme qu'ils jugent banal, d'autres trouvent, à l'encontre de l'opinion courante, que les tuberculeux sont des rétentionnistes de calcium. Cette manière de voir s'oppose aux conclusions d'Albert Robin, de Ferrier, de Letulle, de Sergent. On sait que Ferrier a limité au seul déficit en chaux la notion plus générale de déminéralisation, considérée par Albert Robin comme la principale caractéristique de l'organisme tuberculisable. Ferrier insiste sur la fréquence avec laquelle on trouve, dans les poumons de

(1) Léon Bernard : la tuberculose pulmonaire, 2e éd., p. 23. Masson, Paris, 1925.

sujets âgés, des tubercules crétacés, témoins de la guérison d'une lésion ancienne, et sur la coïncidence, chez les tuberculeux, d'épisodes pulmonaires aigus accompagnés de véritables poussées de carie dentaire, alors qu'inversement s'arrête le processus de carie lorsque s'améliore l'état des poumons. Des décharges phosphaturiques s'observeraient encore en même temps que progresse la destruction des dents et que s'aggravent les poussées pulmonaires. Enfin, le poids spécifique des tuberculeux serait abaissé, au point qu'en certains cas les sujets pourraient flotter spontanément lorsqu'ils se baignent. Le poids du corps redeviendrait normal lorsque cessent les pertes de chaux.

Sans doute, la décalcification est-elle un symptôme banal, dont on peut faire une conséquence, et non la cause de la maladie. En tout cas, s'il est un fait qui paraît solidement établi, c'est que les tuberculeux se décalcifient. Dans son récent travail, par exemple, Manoussakis, tenant compte de la double élimination du calcium par les fèces et par les urines, constate que ces sujets se déminéralisent depuis le début jusqu'à la fin de leur maladie, qu'ils sont incapables d'équilibrer leurs échanges avec une ration calcique normale; enfin, qu'ils ne peuvent réaliser de notables gains en chaux, même lorsqu'on les alimente avec un régime qui en contient abondamment. Quant au processus de calcification souvent réalisé autour des foyers tuberculeux, il serait pour les uns l'effet, pour les autres la cause de la guérison de la maladie.

Depuis longtemps, les autopsies de sujets morts d'affections non bacillaires ont permis de voir des dépôts

de sels calciques au niveau de lésions ignorées jusqu'alors. Beasly, retenant que les sujets morts de tuberculose présentent d'autant moins de ces dépôts que leur maladie a évolué plus rapidement, insiste sur ce fait que la nature ne guérit aucune autre altération anatomique par le même processus. Behan, à propos des lésions osseuses de même nature, a formulé des conclusions analogues. Or, d'après certains phtisiologues, Jacquerod, notamment, la calcification n'exercerait qu'une influence curatrice à peu près nulle : « La plupart du temps, on ne constate aucune calcification à la radiographie des sujets guéris. Par contre, les vieux tuberculeux chroniques, porteurs de lésions cavitaires en pleine activité, présentent, souvent, de petits foyers calcifiés, épars dans le parenchyme pulmonaire avoisinant la lésion principale. Il s'agit de petits tubercules morts, ou de petits foyers caséeux enkystés, qui, après avoir terminé leur évolution pathologique, s'incrustent secondairement de sels calcaires. Ce phénomène n'a donc aucune valeur curative, et il est absurde de donner de la chaux en inhalations aux tuberculeux dans l'idée de calcifier leurs lésions pulmonaires. » (1)

Sur ce point on discute encore. Si les faits qui vont suivre n'entraînent pas irrésistiblement la conviction, ils n'en restent pas moins troublants :

Ferrier, en comparant des tables de mortalité, a observé que la tuberculose est particulièrement fréquente dans les pays à terrains granitiques et à eaux peu cal-

(1) Jacquerod. Les Processus naturels de guérison de la tuberculose pulmonaire. Masson, 1925, p. 50.

caires. Whitney rapporte qu'au Colorado, la tuberculose indigène est inconnue, ce qui, pour North, s'explique par le rôle du calcium contenu dans le sol de cette région. Les terres humides ont une moyenne de 0,108 % de chaux, laquelle s'élève à 1,25 % lorsqu'elles sont sèches. Au Colorado et dans l'Arizona, pays de grandes sècheresses, la moyenne est de 2,37 % et atteint 5 % au Nouveau Mexique. Or, la tuberculose (n'est-ce qu'une coincidence ?) est considérée dans ces contrées comme exceptionnelle. De même on peut rappeler qu'en 1906, Rénon constatait qu'aucun des deux cents ouvriers des fours à chaux de Cravant (Yonne) — presque tous alcooliques, mal logés et mal nourris — ne présentait de signes de tuberculose. Détail remarquable : les habitants des maisons avoisinant les fours n'étaient eux-mêmes que très peu touchés. Ces faits incitèrent Fischberg à entreprendre une enquête dont les conclusions établirent encore que les ouvriers manipulant la chaux ou le plâtre de Paris, dont l'hygiène est d'ailleurs généralement déplorable, sont exempts de tuberculose. Au Canada et aux Etats-Unis, Tweddel vérifia les faits publiés par Rénon et par Fischberg. Dans une étude englobant une grande partie de l'Amérique du Nord, il conclut que la tuberculose épargne le personnel travaillant dans les atmosphères riches en chaux ou en plâtre.

On peut se demander pourquoi le calcium se dépose électivement dans le poumon, et si ce dépôt ne concerne que les seules poussières calciques. Chez les sujets qui en absorbent, faut-il, comme le suppose M. Léon Bernard, attribuer à des scléroses pulmonaires mécaniques,

déterminées par des poussières minérales variées, l'état ou la modification du terrain nettement défavorable à la tuberculose ? Auquel cas, le rôle des poussières de chaux ne serait que la modalité particulière d'un fait plus général. Si, toutefois, le calcium se dépose, de préférence, au niveau des poumons, c'est que,vraisemblablement, le sang veineux, riche en acide carbonique, tend, lorsqu'il s'en appauvrit, à précipiter le carbonate de chaux qu'il tient en dissolution. Il est d'ailleurs possible que ce dépôt soit facilité par un ralentissement circulatoire au niveau des lésions, ou par leur enrichissement en cholestérine, en certaines graisses, en protéïnes, ou tous autrés corps d'affinités calciques.

Le rapport unissant la décalcification de l'organisme à la tuberculose, a encore été envisagé sous un autre aspect. L'usage continu d'aliments pauvres en chaux favoriserait le développement de la maladie. Tweddel cite le cas des Islandais qui, sans hygiène, il y a cinquante ans, étaient cependant réfractaires à la tuberculose. Celle-ci, de nos jours, les décime malgré leur meilleure hygiène ; et ce changement s'expliquerait par une alimentation carencée en substances minérales. Un exemple de même ordre est fourni par Appleton : les habitants du Labrador, qui respirent l'air le plus pur du monde, n'en paient pas moins un lourd tribut à la maladie dont les ravages, d'après Greenfell, seraient provoqués autant par une absence d'immunité acquise, que par une alimentation insuffisante en chaux. L'auteur a signalé les mêmes effets éventuels de cette carence chez les populations de Terre-Neuve. Et Mac Collum formule des conclusions analogues à propos des

indigènes vivant aux îles Hébrides, et dont la nourriture, surtout riche en morue, ne comporte presque jamais de légumes verts,de céréales et de fruits. Les observations de Geoghegan, en Océanie, corroborent ces faits. De Langen a observé qu'en certaines régions des Indes, où l'on emploie à tout propos, chez les enfants, des remèdes indigènes riches en calcium, la tuberculose est inconnue, au moins jusqu'à un certain âge. Enfin, il a été constaté pendant la dernière guerre, dans les empires centraux, que l'apport de sels calciques en nature ne prévient pas la décalcification, mais qu'un régime riche en légumes frais, en œufs, en laitages et en fruits, la fait disparaître. Nous l'avons d'ailleurs déjà constaté : il semble impossible de « calcifier » un organisme autrement que par l'emploi de régimes équilibrés. L'intérêt pratique de cette notion dépasse de beaucoup le problème de la recalcification des tuberculeux.

Calcium et ostéopathies. — Le calcium, assurant au squelette sa rigidité, on pouvait prévoir une relation de cause à effet entre les troubles de son métabolisme et certaines altérations des os. Dans celles-ci, toutefois, la chaux n'intervient pas seule. L'action ostéogénétique du phosphore est bien connue, et Lehnert a montré que le rôle du strontium n'est pas moins important.

On sait que l'ostéoporose peut être causée par une insuffisance d'apport en sels calciques. Aussi est-il facile de réaliser expérimentalement cette affection. Nourris avec des aliments pauvres en chaux, de jeunes chiens présentent une incurvation des membres, parfois même des fractures spontanées, et des troubles de la motilité, dus au prélèvement de la chaux squelettique, utilisée

pour maintenir normale la calcémie. La très petite quantité de calcium quotidiennement nécessaire à l'adulte, rend cette affection très rare chez l'homme. Pour les raisons inverses, elle est, au contraire, fréquente chez le nourrisson, où l'amincissement des os du crâne à partir du troisième mois a été considéré comme une véritable ostéoporose physiologique. Les « ostéopathies de famine », décrites en Allemagne et en Autriche en ces dernières années, s'expliquent aussi par une insuffisance d'apport en chaux. Dans les cas où cette insuffisance existe, le strontium et le phosphore stimulent, parfois, la transformation du tissu ostéoïde, qui sans leur secours, ne peut se calcifier.

Au moyen de régimes calciprives, on réalise des lésions très voisines du rachitisme, mais qui s'en distinguent parce qu'elles guérissent rapidement dès que du calcium est introduit en quantité suffisante dans l'alimentation. Un apport calcique insuffisant — encore invoqué dans l'ostéoporose gravidique — ne saurait pourtant expliquer tous les cas de raréfaction osseuse, puisqu'il n'intervient ni dans l'ostéoporose senile, ni dans l'ostéopsathyrose.

On sait que, d'après Howland et Marriott, il existe fréquemment, chez les rachitiques, une hypocalcémie, le taux du calcium pouvant être réduit à 75 mg. par litre. Cependant, il est des cas où le calcium sérique reste normal, et c'est seulement lorsque le rachitisme coexiste avec la tétanie que Marfan trouve la calcémie nettement abaissée. Fait paradoxal, le rachitisme frappe surtout les enfants nourris au lait de vache, c'est-à-dire, avec un lait cinq fois plus riche en calcium que

le lait de femme. Partant du fait qu' « in vitro » le gaz carbonique en excès diminue le calcium colloïdal ou en entraîne même la disparition, Blum a supposé que,dans le rachitisme, les altérations du squelette sont imputables à la présence d'un excès d'acide carbonique, lequel empêcherait la charpente albuminoïde de l'os de fixer le calcium. En d'autres termes, l'affection serait une conséquence de l'acidose. Pour 15 cas, l'auteur a vérifié, qu'en effet, l'équilibre acide-base était anormal, et que l'acidose était toujours très nette. Mais la pathogénie du rachitisme ne semble pas univoque, et l'acidose, n'explique pas de façon satisfaisante l'ensemble des faits observés. D'autre part, on sait que pour certains auteurs, l'affection serait conditionnée par le rapport (calcium-phosphore) et non pas par le phosphore ou le calcium seul. A ce propos, il convient, croyons-nous, de rappeler qu'au cours de leurs recherches, Gann et Barnett (1) auraient réalisé deux types de rachitisme : l'un, avec un régime pauvre en phosphore et riche en calcium, l'autre avec un régime pauvre en calcium et riche en phosphore, les deux formes aboutissant, d'ailleurs, à des modifications identiques dans la composition des os.

On peut rattacher à un même processus le rachitisme et l'ostéomalacie. Dans l'un et l'autre cas, en effet, le bilan calcique ne peut s'équilibrer : négatif chez les adultes ostéomalaciques qui excrètent la chaux en excès, il est insuffisant chez les jeunes rachitiques en

(1) Journal of Biol Chem. 1922, t. 54, p. 203.

période de croissance. Chez les premiers, la densité de l'os s'abaisse de 1,9, chiffre normal, à 0,7. Et la densité générale du corps subit des modifications parallèles : pour l'empêcher de surnager, deux personnes étaient obligées de maintenir dans sa baignoire le malade dont parle Saillant.

Comme dans le rachitisme, l'acidose a été observée dans l'ostéomalacie, notamment par Norak et Porges. Et Bauer rapproche de l'acidose ostéomalacique, l'acidose diabétique au cours de laquelle, parfois, les déperditions en chaux sont telles, que les sujets présentent de véritables ostéoporoses.

Les recherches d'Erdheim paraissent suggestives. Indépendamment de troubles dentaires sur lesquels nous reviendrons, Erdheim a signalé la calcification défectueuse des cals, et des altérations de type rachitique, chez les animaux parathyréoprives. Sans doute peut-on discuter sur le mécanisme par lequel agit la parathyroïdectomie : l'influence qu'elle exerce sur le métabolisme calcique est incontestable. Assez souvent, d'ailleurs,la tétanie accompagne le rachitisme et l'ostéomalacie. Dans ces deux affections, comme dans d'autres qui s'accompagnent de décalcification osseuse, Erdheim a montré que les parathyroïdes sont hyperplasiées, comme si, par une stimulation fonctionnelle, elles tendaient à lutter contre l'insuffisante fixation du calcium. Grâce à une alimentation pauvre en chaux, Marine a pu reproduire, chez le chien, les mêmes hyperplasies glandulaires. Inversement, la recalcification a permis aux parathyroïdes de reprendre leur volume normal. Ces faits ont été plusieurs fois vérifiés ; tout récemment,

Kerl les a observés chez deux femmes atteintes d'ostéomalacie et d'ostéoporose.

En définitive, les états rachitiques et ostéomalaciques paraissent admettre pour cause l'incapacité de l'organisme à fixer le calcium. Aussi ne cherche-t-on plus, maintenant, à traiter les sujets qui en sont atteints par des médicaments, ou par des aliments, riches en chaux. L'expérimentation et la clinique prouvent qu'on obtient dans le rachitisme de meilleurs résultats, en améliorant la fixation des sels calciques par la lumière solaire, les rayons ultra-violets, l'huile de foie de morue, les aliments irradiés, le traitement parathyroïdien. Et la thérapeutique préconisée dans l'ostéomalacie : castration ovarienne, opothérapie thyroïdienne, parathyroïdienne ou hypophysaire, permet de croire qu'un processus analogue intervient dans les deux affections, passibles, peut-être, de moyens curatifs communs.

Calcium et dentition. — La dent en voie de développement peut être atteinte par de multiples toxi-infections ; mais une fois calcifiée, ainsi que l'ont montré Wells, Zelva, Mme Mallanby, elle reste à peu près indifférente aux modifications du milieu qu'elles provoquent. Indépendamment des malpositions et malocclusions, qui, souvent, paraissent être les conséquences du rachitisme, la dent peut être touchée dans sa structure profonde par une prédisposition à la carie résultant d'une déficience calcaire. On sait, d'ailleurs, que les manifestations dentaires du rachitisme ne sont pas

rares, et qu'il est possible de les améliorer par le traitement général de cette affection, notamment par les rayons ultra-violets (1).

Le rôle des parathyroïdes dans la genèse de la dentition, a été bien mis en évidence par Erdheim, lequel n'a pu déterminer la calcification des incisives chez des rats privés de parathyroïdes, alors qu'inversement, la calcification des mêmes dents fut possible après la greffe de ces glandes.

Pour ce qui est de la carie, Rousseau-Decelle a récemment signalé l'influence inhibitrice très nette sur le processus destructeur de la dent, de la suppression physiologique ou opératoire des fonctions ovariennes. Par ailleurs, il résulte des recherches de Mme Mallanby, de Pattisson et Orond, que, chez le jeune chien, la structure des dents et leur implantation sur les mâchoires dépendent du régime alimentaire suivi pendant le développement dentaire. Certains aliments favorisent, en effet, la formation de dents bien calcifiées et régulièrement plantées : le jaune d'œuf, l'huile de foie de morue, le lait, les graisses animales (sauf le lard) c'est-à-dire tous ceux qui contiennent des vitamines A en abondance. La lumière solaire et les rayons ultra-violets paraissent agir dans le même sens. Par contre, les farines en général, et la farine d'avoine en particulier, exercent sur la dentition une influence défavorable.

Les mêmes auteurs, recherchant si des faits analogues s'observaient chez les enfants, ont conclu que les dents

(1) Voir : Frey. Rapp. Congrès Français de stomatologie. Paris 1924.

saines et normalement implantées étaient l'apanage des sujets alimentés avec des régimes riches en vitamine A, et pauvres en farines (surtout en farine d'avoine). D'autre part, des recherches antérieures de Howe, il résulte que, chez le cobaye, une alimentation scorbutigène peut provoquer, en moins de quatorze semaines, une décalcification considérable des dents qui finissent par tomber. Les tissus péridentaires passent de l'état hémorragique à la désintégration complète avec formation de pus. Ces lésions, ainsi que celles concomitantes des os, disparaissent en quelques jours si l'on a soin d'administrer à ces animaux du jus d'orange. (1)

Dans un récent travail, Siffre a recherché quel rapport existe entre la carie dentaire et la tuberculose, et, plus généralement, quel est l'état de minéralisation des dents cariées et celui des dents saines. Ferrier, on le sait, admet que la calcification dentaire est parallèle à celle du squelette. Ce parallélisme s'étendrait encore aux gains ou aux pertes en chaux.

D'après Ferrier, le processus décalcifiant se propagerait dans l'os du centre à la périphérie, tandis que la carie progresserait de la périphérie vers le centre de la dent. Siffre fait observer que les tissus dentaires durs sont dépourvus de vaisseaux, qu'il n'existe aucune cir-

(1) May Mellanby, C. Lee Patisson et J. W. Oroud. The British Medical Journal n° 3332, août 1924.
P. R. Howe. J. of the American Medical Association, t. 79, n° 16, 14 oct. 1922.

culation dans le ciment, l'ivoire ou l'émail. On ne peut donc assimiler le rôle de la pulpe dentaire à celui de la moelle osseuse. D'après cet auteur les dents saines sont composées d'environ 66 p. 100 de substances minérales, et ce taux, encore valable pour les dents de lait, s'applique aussi aux dents cariées.

De ces constatations, il résulte que la résistance de l'ivoire ne dépend pas d'une plus forte proportion de chaux, et que la décalcification préalable ne joue pas nécessairement un rôle dans la genèse de la carie.

D'autre part, Siffre, après examen de 26 dents provenant de tuberculeux avérés, conclut que ces sujets « n'ont aucun privilège pour faire de la carie ». D'ailleurs, dit-il, la dent ne peut subir les conséquences de la déminéralisation générale que dans la période où se forme l'émail et la dentine : le processus décalcifiant n'atteint pas l'ivoire formé. Illustrant ces données par des exemples, Nux constata que, dans les pays basques, il est assez fréquent de trouver des caries dentaires multiples chez des sujets sains, robustes, pourvus d'une ossature remarquable. Inversement, chez de notoires tuberculeux, on observe parfois une dentition parfaite. J. Ferrier, dans sa thèse, formule des conclusions de même ordre : s'appuyant sur de nombreuses statistiques, il montre que les sujets bacillaires n'ont pas de plus mauvaises dents que les sujets sains soumis aux mêmes conditions d'hygiène. Enfin, plus récemment encore, Tellier, Romey et Bessac ont trouvé chez les tu-

berculeux pulmonaires, des dents plus riches en substances minérales que celles des individus normaux. (1)

La théorie de Ferrier ne semble donc pas à l'abri de toute critique. L'inefficacité reconnue des sels de calcium employés seuls, ne rend d'ailleurs pas plus recommandable la méthode qu'il a préconisée pour parer aux troubles de la calcification en général et de la calcification dentaire en particulier.

(1) Siffre. La teneur en calcaire des dents. Revue odontologigique, sept. 1921. L'indice minéral dentaire. Revue odontologique, août 1922.

Paul Ferrier. Thèse Paris 1907. Etudes scient. sur la tuberculose. Avril 1907, p. 159.

J. Ferrier. Thèse Paris 1920.

Nux. Congrès de l'A. F. A. S. Montpellier, 1922. (Communication). J. Tellier. A. Romey et P. Bessac. IIe Congrès français de Stomatologie. octobre 1925.

CHAPITRE VI

DE QUELQUES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DU CALCIUM

Les diverses propriétés biologiques du calcium justifient l'emploi fréquent de ses sels.

Calcium et cardiopathies. — Les sels calciques ont été utilisés dans les affections cardiaques, surtout depuis la publication du travail de Mickwitz. Crombie, Barr, Lauder-Brunton, Netter, ont recommandé leur emploi dans les défaillances du cœur, chez les pneumoniques Plus récemment, Singer a confirmé les bons effets de ce métal en maints cas d'insuffisance cardiaque, et préconisé d'associer à la digitale des injections intra-veineuses de chlorure de calcium en solution à 10 p. 100, à la dose de 1 cc. par jour. Les recherches de Starkenstein montrent, en effet, que tout se passe comme si les sels de chaux « activaient » l'action de la digitale. L'emploi simultané de celle-ci et de ceux-là exige même d'être attentivement surveillé, et il convient de supprimer la digitale dès que la bradycardie s'exagère. L'association calcium-digitale, remarquable, d'après Singer, dans les cardiopathies avec œdèmes, permettrait à l'action, immédiate mais vite épuisée du métal, d'être complétée et prolongée par les effets plus lents du glucoside. Le

calcium, enfin, semble atténuer ou supprimer les inconvénients du traitement digitalique longtemps continué : aux doses quotidiennes de 2 à 3 grammes, l'ingestion de lactate de chaux ferait cesser en deux jours au plus les phénomènes d'intolérance.

Danielopolu, Draganesco et Copeanu, ont confirmé ces résultats. Et Loewi, reprenant cette étude, a montré les similitudes d'actions du calcium, de la strophantine et de la digitaline, les vertus toni-cardiaques des deux dernières substances étant surtout liées au taux de la calcémie. Petzétakis a également vérifié les effets toniques du chlorure de calcium sur le myocarde, en injectant, par voie intra-veineuse, 0 gr. 50 à 1 gr. de la solution à 10 p. 100. Dans certaines arythmies ce traitement a fait disparaître les extra-systoles ventriculaires et supprimé à deux reprises la tachycardie. Bien que ses observations soient peu nombreuses, et qu'il semble prématuré de se prononcer sur la valeur de sa méthode, Kylin croit possible de combattre l'hypertension dite « essentielle », par l'emploi combiné de sels calciques (1 gramme de chlorure de calcium quatre fois par jour) et de sulfate d'atropine (un quart de milligramme, quatre fois par jour) : la tension serait notablement abaissée dans la plupart des cas et redeviendrait même normale en certains autres.

Calcium et diurèse. — Les recherches de Blum font admettre que, dans l'organisme, l'ion sodium règle les phénomènes d'hydratation, et qu'on peut, en le déplaçant par l'ion calcium, déshydrater les tissus, opération que facilite évidemment un régime déchloruré. Depuis l'observation publiée par Lemierre et Lévêque, on sait

que les effets de ce déplacement d'ions s'observent aussi bien chez l'homme normal que chez les malades porteurs d'œdèmes ou d'épanchements. Ayant fait absorber à un individu de 46 ans, sans tares pathologiques, des doses relativement élevées de chlorure de calcium (12 grammes pendant deux jours, 8 grammes pendant deux autres jours), ils constatèrent une chute de poids très nette, causée par une intense déshydratation. (1)

Les effets diurétiques du calcium semblent particulièrement remarquables dans les affections inflammatoires des séreuses. Dans les pleurésies métapneumoniques, dans les pleurésies, les péricardites et les péritonites tuberculeuses, ce métal provoque, non seulement la résorption de l'épanchement, mais encore une chute de la température. Dans les formes chroniques, réfractaires aux médicaments habituels, l'amélioration s'est souvent produite moins de quatre jours après le début du traitement. Un mémoire de Krumenacher confirme tous ces faits, et mentionne l'existence d'un rapport entre la rapidité d'action du calcium et la chronicité de la maladie : les épanchements les plus récents sont ceux qui se résorbent le plus vite.

Sans doute, la voie intra-veineuse donne-t-elle des résultats souvent immédiats et durables ; mais, dans les formes subaiguës et chroniques, la voie buccale paraît plus efficace, parcequ'elle permet de maintenir plus constamment et plus longtemps l'organisme sous l'in-

(1) A. Lemierre et J. Levêque. Soc. Med. des Hop. Paris 1922, p. 1453.

fluence du sel. Enfin, chez les malades atteints de pleurésie et d'ascite cancéreuses, et dans les hydropisies d'origine cardiaque, la thérapeutique par les sels de chaux serait inopérante (1).

Pour obtenir une déshydratation suffisante, dans nombre de cas, le chlorure de calcium doit donc être administré à hautes doses et, de préférence, par voie buccale. Blum emploie une solution de 45 grammes de sel granulé sec dans 150 grammes d'eau, dont on peut donner plus de dix cuillerées à café par 24 heures, dans de l'eau additionnée de jus d'orange. Brelet, associe à 40 grammes du même composé, 5 grammes d'amidon soluble, dissous dans 20 grammes d'eau, édulcorés par 100 grammes de sirop de citron. Krumenacher, enfin, tout en instituant, comme il est de règle, le régime déchloruré, utilise comme plus facile à prendre,une solution de 30 grammes de chlorure calcique pour 100 gr. d'eau, aux doses quotidiennes de une ou deux cuillerées à soupe dans un peu de café au lait.

Garofeano et Lavin, Rockwood et Banner, et maint autre clinicien étranger, préfèrent au chlorure, le lactate, dont l'action réparatrice sur le parenchyme rénal compléterait les effets diurétiques. Enfin, mieux que le chlorure, l'iodure de calcium, à la dose de 4 ou 5 grammes par jour, réaliserait, d'après Filliol, une deshydratation abondante, diminuerait notablement l'albuminurie, et, dans la cirrhose alcoolique, déterminerait une résorption rapide de l'ascite.

(1) L. Blum et H. Schwab. Soc. Méd. des Hop. Paris. 3 févr. 1922.

Les propriétés anti-inflammatoires des sels de chaux ont été récemment confirmées par Cerf qui, dans 25 cas d'épididymite blennorragique, a obtenu une sédation remarquable des phénomènes douloureux, et la disparition rapide d'épanchements parfois abondants, en injectant, chaque jour, par voie intra-veineuse, 5 à 10 cc. de la solution de chlorure de calcium à 10 p. 100. Trois injections ont été presque toujours suffisantes.

Le calcium dans les hémorragies. — Dans les hémorragies, l'administration des sels de chaux, « per os », est aussi classique que leur efficacité est incertaine. La voie intra-veineuse, par contre, paraît donner de bons résultats.

Chez les tuberculeux, Rist a préconisé l'usage de solutions à 50 p. 100 dont il injecte 2 cc par jour. Pellé a utilisé avec succès la même méthode chez ses malades atteints d'hémoptysies. Cependant, les solutions moins concentrées ne semblent pas moins actives. Carnot et Blamoutier, traitant 7 hémoptysies, 4 hématémèses, 1 métrorragie et 1 hématurie, ont obtenu des effets hémostatiques très nets par l'usage de solutions de chlorure de calcium à 5 p. 100. Dans les métrorragies, Mandl emploie les solutions calciques de même titre, mais préfère au chlorure, le bromure, doué de propriétés antispasmodiques. (1)

Le calcium dans les diarrhées, les vomissements, les sueurs des tuberculeux. — Utilisant ici encore le chlorure de calcium à 50 p. 100 en solution intraveineuse,

(1) Carnot et Blamoutier. Paris Médical, 2 déc. 1922.
Mandl. Thérapie der Gegenwart. oct. 1922.

Rist, Ameuille et Ravina semblent avoir déterminé une prompte sédation de ces différents symptômes. Pour obtenir un résultat satisfaisant, ils ont dû, dans certains cas, sans que, d'ailleurs, survienne le moindre incident, injecter 4 grammes de sel en une fois. Les effets, souvent remarquables, de cette calcithérapie, ont été confirmés, notamment par Merklen, Dubois-Roquebert et Turpin, Pellé, M. P. Weil. Aux doses quotidiennes de 2 cc, la solution à 50 % n'agit pas seulement sur la diarrhée et les vomissements des tuberculeux ; elle tarit encore leurs sueurs. Et c'est surtout dans les cas rebelles à la thérapeutique ordinaire, que, d'après Pellé, le calcium donne des résultats encourageants. Mais, ici encore, ainsi qu'en témoigne l'article de Maendl, les solutions étendues semblent aussi efficaces que les solutions concentrées. Bernhard a cependant noté que leurs effets cessent peu de temps après les injections. (1)

Calcium et tuberculose pulmonaire. — La calcithérapie dirigée non plus contre tel ou tel symptôme de la tuberculose pulmonaire, mais contre la maladie elle-même, a été appliquée en 1913 par Bruhl et Buc, qui injectèrent à 12 sujets, dont 9 porteurs de cavernes,

(1) Rist, Ameuille et Ravina. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1er juillet 1921.
Merklen, Dubois-Roquebert et Turpin. Soc. de Thérap. 9 nov. 1921.
Merklen et Dubois-Roquebert. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 24 févr. 1922.
Pellé. Soc. Med. des Hôp. de Paris, 10 févr. 1922.
Maendl. Zeitsch, für Tuberkulose, t. 35, n° 3, 1921.
Bernhard. Deutsche med. Wochensch, 13 oct. 1922.

20 à 100 cc d'une solution de chlorure de calcium à 3 p. 100. Chez presque tous les malades, les signes locaux furent modifiés ; dès les premières injections, la toux s'atténua, l'expectoration devint moins abondante, le poids augmenta, les hémoptysies cessèrent.

C'est de cette méthode, qui paraît avoir été quelque temps oubliée, que semble s'être inspiré Rosen. Ce dernier a publié des résultats intéressants, obtenus au moyen d'injections intraveineuses de chlorure de calcium pratiquées tous les deux jours, et continuées pendant plusieurs semaines. Il injecte 50 à 200 cc de solutions à 1 et 1,5 p. 100. Cette thérapeutique est encore à l'étude.

Le calcium et l'asthme. — Schliack suppose que l'asthme dit « essentiel », ne survient que chez des sujets dont les systèmes végétatifs sont héréditairement instables ; la cause de cette instabilité étant d'ailleurs un abaissement du taux du calcium humoral, par altération de glandes endocrines, des parathyroïdes en particulier. Aussi conviendrait-il, avant d'agir sur le pneumogastrique, de corriger l'insuffisance de l'organisme en sels de chaux.

Pour réaliser cette condition, Schliack administre de façon continue, par la bouche, une émulsion préparée avec de la crême, de la caséïne aromatisée, et 12 gr. 5 de chlorure de calcium pour 100 gr. de ce mélange, dont il prescrit 4 à 6 cuillers à soupe par jour dans les cas moyens, et 8 à 10 dans les cas plus graves. Employée dès le début des accès, cette médication donnerait de bons résultats, surtout lorsqu'on lui associe

l'adrénaline, ou l'atropine lorsque l'adrénaline ne suffit plus à compenser l'irritation du vague (1).

Dans six cas d'asthme bronchique, Voïnow a utilisé parallèlement le chlorure de calcium en injections intra-veineuses, à la dose de 5 cc de solutions à 5 et 10 %, et en ingestion, aux doses de 6 à 8 grammes de sel par jour. Dans l'un et l'autre cas, les effets observés ont été des plus disparates. Comme Schliack, toutefois, Voïnow suppose que les heureux résultats de la calcithérapie répondent aux formes où l'asthme dépend de l'hypocalcémie. D'ailleurs, le traitement calcique de cette affection compte de nombreux échecs : pour ne citer qu'un exemple, chez trois asthmatiques en pleine crise, Rist et Ameuille, contrairement aux résultats publiés par Petzetakis, utilisèrent « avec un complet insuccès » le chlorure de calcium en injections intra-veineuses (2).

Le calcium dans les accidents sériques. — Dès 1896, Wright relatait que l'ingestion du chlorure de calcium s'oppose à la formation ou au développement de certaines manifestations cutanées inflammatoires telles que l'urticaire post-sérique. Par la suite, Chiari et Januschke confirmèrent cette action. Et Netter, ayant employé à titre préventif, contre les accidents de la sérothérapie, le lactate et le chlorure de calcium, en ingestion, aux doses de 1 à 2 grammes le jour de l'injection du sérum et les jours suivants, constatait que la proportion des ac-

(1) Schliack. Munch. Med. Wochensch. 30 mars 1923.

(2) Voïnow. Vratchebnoïé Délo, t. 7, nos 18, 19, 1924.
Petzétaks. Soc. Med. Hôp. de Paris, 28 mars 1924.
Rist et Ameuille, id., 11 avril 1924.

cidents, qui était de 16 % chez les sujets non traités, s'abaissait à 3 % chez les autres. Dans le même but, Castaigne et Camus recommandèrent aussi la médication calcique, associée aux extraits thyroïdiens. Enfin, plus récemment, Weil-Hallé et Chabanier, en de nombreux cas, ont fait cesser des accidents sériques par l'emploi de chlorure de calcium en injections intra-veineuses. Utilisant la solution à 5 %, ils ont, à la dose souvent unique de $\frac{1}{2}$ cc, obtenu des résultats presque immédiats, alors que les manifestations anaphylactiques étaient déjà déchaînées.

Chez les enfants, Lesné et Blamoutier ont étudié à leur tour la valeur préventive du chlorure de calcium. Ici encore, le médicament fut employé par voie intra-veineuse, à la dose de 2 cc d'une solution à 5 %, avant l'emploi du sérum, puis d'une injection quotidienne pendant les 15 jours suivants. Sur 34 enfants ainsi traités, 11 présentèrent des accidents, alors que, des 28 témoins non soumis à la prophylaxie, 9 seulement furent atteints. Le chlorure de calcium ne semble donc pas plus efficace comme agent préventif, que les autres médicaments préconisés contre la maladie sérique. Cette inefficacité pouvait d'ailleurs être prévue, étant donné l'extrême rapidité de l'élimination. Le même sel, par contre, serait actif contre les accidents sériques de première injection ou de réinjection. Ces faits confirment en somme les observations de Weill-Hallé et Chabanier.

Rappelons enfin que les sels de chaux ont été utilisés pour prévenir les phénomènes d'intoxication arsénobenzolique. Kenedy associe à ce médicament une solution à 10 % de chlorure de calcium et recommande

tout spécialement cette méthode dans les cas de syphilis nerveuses ou cardio-vasculaires. (1)

Calcium et empoisonnements. — Mayer a montré que les injections intraveineuses de chlorure de calcium s'opposent à l'empoisonnement par la cocaïne. Par l'emploi d'une solution à 10 %, dont il injecte au besoin 5 cc plusieurs fois par jour, il a vu, dans les formes bénignes, disparaître les troubles oculaires après une seule injection. Confirmant ces bons effets, Fabry rapporte que, dans un cas d'intoxication cocaïnique où la vie du sujet était en danger, l'introduction dans les veines de 7 cc. de la solution à 10 % améliora promptement l'état du malade. (2)

Calcium et diabète. — On sait que les injections de chlorure de calcium font disparaître la glycosurie expérimentale. Phocas a donc utilisé dans le diabète les sels calciques. Il donne la préférence à l'eau de chaux, dont l'alcalinité peut servir à combattre l'acidose. Il en donne 100 à 200 grammes par jour, et, de plusieurs observations, conclut à l'excellence de cette méthode, pour ob-

(1) A. E. Wright. The Lancet : 1896, t. I, p. 153. 1905, t. II, p. 1096.
Chiari et Januschke. Arch. f. exp. Path. und Pharmak. t. 45, p. 120.
A. Netter. C. R. Soc. Biol. t. 67, p. 187, 1909.
Castaigne et Camus. J. Med. Français, 15 sept. 1910.
Weill-Hallé et Chatanier. Soc. Méd. Hop. Paris, 17 mars 1922.
Kenedy. Deutsche Med. Wochenschr, 5 mai 1922.

(2) Mayer, Schweiz, Med. Wochenschr, 24 août 1922; Zeitschr. f. Ohrenheilk, f. 82, 1922.
Fabry. Münch. Med. Wochenschr. 30 juin 1922.

tenir soit une diminution durable du sucre, soit sa disparition. (1)

Autres applications. — Nous avons déjà indiqué comment la privation de sels de calcium provoque des ostéopathies et trouble l'excitabilité neuro-musculaire. Pour ne citer que quelques applications de faits bien connus, rappelons que, dans la tétanie, d'après Rohmer, l'action du chlorure ne fait défaut dans aucun cas, et que les résultats sont rendus plus durables par l'emploi simultané d'huile de foie de morue phosphorée. On sait, d'ailleurs, quel que soit l'acide qui lui est combiné, qu'il est essentiel d'associer au traitement par le calcium, un agent fixateur de ce métal. Dans la tétanie également, l'ingestion de chlorure de calcium a donné à Sainton d'heureux effets d'espacement de crises, sans toutefois faire disparaître celles-ci. Toujours dans la même affection, Rathery conclut aux effets favorables du même sel ingéré, et à son action quasi-instantanée, mais temporaire, lorsqu'on l'emploie par voie intra-veineuse. (2)

Entre autres recherches, celles de Yagi ont montré que les convulsions provoquées par la strychnine, la caféïne et la guanidine, sont notablement atténuées ou supprimées par les sels de chaux. De nombreuses applications découlent de ces données. Parmi celles-ci, et ce seront nos derniers exemples, rappelons encore que, dans l'épilepsie, Rodhe associe toujours au luminal le

(1) Phocas. Acad. de Med. 23 mars 1920.
(2) Rohmer. Bull. soc. péd. Mai 1922, p. 187.
Sainton. Bull. soc. Méd. des Hôp. de Paris, pp. 1576-1578, 1923
Rathery, id. 9 nov. 1923.

bromure de calcium (comme agissant mieux que les autres bromures), et que Morenas et Sédallian, utilisant les propriétés antispasmodiques et antianaphylactiques du chlorure calcique, l'ont récemment employé par voie intra-veineuse, en solution à 10 p. 100, aux doses de 10 cc et plus, dans les formes graves et généralisées du tétanos, en l'associant aux doses massives de sérum (1).

Accidents provoqués par le calcium. — Localement, lorsqu'elle n'est pas rigoureusement intraveineuse, l'injection d'une solution concentrée de chlorure de calcium produit une eschare très longue à guérir. Aussi, toutes les fois que, dès le début de l'injection, le sujet accuse une douleur, il faut aussitôt retirer l'aiguille.

D'autre part, on observe, dès le début de l'injection, une vaso-dilatation générale, qui se traduit par une sensation de chaleur dans tout le corps. Avec le caractère indolore de la piqûre, cette réaction donne la certitude que le calcium est bien injecté dans la veine. Il semble, d'ailleurs, que les accidents locaux soient moins graves lorsqu'on emploie des solutions peu concentrées, ou lorsque, d'après Mandl, on substitue au chlorure généralement utilisé, d'autres sels, le bromure par exemple.

Il importe de n'employer, pour les injections intraveineuses, que des solutions de sel pur, et de prépara-

(1) Yagi. Arch. int. de Pharmac. et de Thérap., t. 22, pp. 259-268, 1912.
Morenas et Sedalian. Lyon Med. 30 nov. 1924.
Rodhe. Acta Medica Scandinava, t. 59, fasc. 1-6. oct. 1923.

tion récente, faute de quoi pourraient apparaître des phénomènes comparables à ceux qu'a signalés Merklen : « Sensation de chaleur brutale extrêmement pénible, fuite subite du sujet qui semblait mû par un ressort, impression de strangulation... » Ces accidents, qui n'ont jamais été observés avec des solutions fraîches, ont été attribués à un véritable « choc » produit par de la chaux libre : le verre des ampoules aurait cédé au chlorure de calcium une certaine quantité de soude qui, par déplacement, aurait libéré la chaux. Il semble qu'une température élevée de stérilisation aide au déplacement du sodium. Aussi convient-il de se servir d'ampoules en verre neutre. On peut rapprocher des trois cas publiés par Merklen, l'observation suivante : chez un tuberculeux avancé, atteint de diarrhée ulcérative, auquel Berthier avait, par quatre fois, injecté dans une veine du bras 5 cc d'une solution de chlorure de calcium à 50 %, se produisirent, quatre à cinq heures après la dernière injection, des phénomènes de choc, accompagnés d'une poussée fébrile intense. (1)

Quelle qu'en soit l'explication, les accidents de cet ordre semblent rares. Ils deviendraient vraisemblablement exceptionnels si, comme le font Maendl, Bernhard, Saxtorp, Ringer et Minor, Brown et Sampson, Rosen,

(1) Mandl, loc. cit.
Merklen, loc. cit.
Bertier. Medecin Français 1er nov. 1923.

on substituait aux solutions fortement concentrées des solutions de titres plus faibles.

Les accidents survenant à la suite d'ingestions massives de sels calciques sont moins brutaux et généralement bénins. Après l'usage de grosses doses de chlorure, Blum a surtout signalé des phénomènes de dépression. Cette dépression — physique et psychique — a été accusée par le sujet sain de Lemierre et Lévêque. Une malade de Lemierre, atteinte de pyélo-néphrite chronique, a subi, après absorption de chlorure de calcium, une poussée de néphrite avec élévation de la constante uréo-sécrétoire. Chauffard a constaté que le même sel, souvent mal supporté par les cirrhotiques, détermine chez eux, parfois, de la diarrhée et même de l'entérite. D'autres exemples d'intolérance ont été publiés. Mais il en est un, plus curieux et plus grave, que cite Pagniez : après la prise, échelonnée en 24 heures, de 8 grammes de chlorure de calcium, donnés comme diurétique à un homme de 42 ans atteint de néphrite chronique et en état d'anasarque, éclata une crise de délire hallucinatoire accompagnée d'actes de violence et de tentative de suicide. Jusqu'alors, le sujet n'avait présenté aucune excitation ni aucun trouble délirant. La phase d'excitation prit fin au bout de 24 heures; la mort survint 15 jours plus tard, dans la somnolence et l'hypothermie. Un tel fait paraît montrer que, dans certaines conditions où interviennent des troubles de l'osmose et une rétention aqueuse, un médicament d'ordi-

naire inoffensif peut se comporter comme un véritable poison. Sans doute est-il possible d'invoquer, ici, une modification de la perméabilité cellulaire permettant à certains composés d'exercer une action toxique. (1)

(1) Pagniez et Ravina. Soc. Med. des Hôp. de Paris. 3 nov. 1922. Voir aussi l'article de Avierinos et Turries : Revue médicale de France et des Colonies. Mars 1925.

DE LA RECALCIFICATION

Rôle de l'alimentation. — Comme l'a montré aux Etats-Unis l'enquête de Sherman, les effets d'une ration minérale insuffisante s'observent surtout chez les habitants des villes, trop exclusivement nourris de viandes, de charcuteries, de pommes de terre, de pâtes, de conserves, de pain ou autres aliments pauvres en calcium. Mais de cette carence partielle souffrent surtout les sujets que tel ou tel régime condamne à n'utiliser qu'un nombre très réduit d'aliments, parmi lesquels certains pains ou certaines farines, industriellement purifiés, tiennent une trop large place. Comme on le sait, Osborne et Mendel ont établi que, si l'organisme s'adapte bien à des apports minéraux où les quantités de sodium, de potassium et de magnésium sont progressivement diminuées, il n'en est plus de même pour les régimes insuffisants en calcium et en phosphore. Toute restriction notable dans la consommation de ces deux éléments détermine, chez le jeune animal, un ralentissement, puis un arrêt de la croissance, suivi d'une importante chute de poids. Inversement, ces accidents disparaissent dès qu'on ajoute au régime assez de sels de chaux et de phosphates. Par ailleurs, Sherman a montré qu'entre les quantités de calcium et de protéïnes ingérées, 1 gramme au moins du premier doit correspondre à 100 grammes des secondes. Les recherches d'Osborne et Mendel, de Mac

Collum et Davis, prouvent encore qu'il est aussi facile d'arrêter le développement de jeunes mammifères par une carence partielle en chaux qu'en leur donnant des rations trop pauvres en acides aminés ou privées de vitamines. Aussi, les régimes suffisamment variés, c'est-à-dire « équilibrés », paraissent-ils les plus aptes à recalcifier l'organisme. (1)

Pour composer les menus de sujets déminéralisés, on pourra s'inspirer de tables, analogues à celle que nous avons reproduite, mentionnant la richesse en calcium des principaux aliments. Les plats seront préparés aussi simplement que possible : on évitera les sauces en général, les sauces relevées en particulier, les acides et même les cuissons trop prolongées. On utilisera, si possible, le pain complet et non le pain ordinaire ou le pain « de luxe », lequel, bluté à 40 %, privé de sels minéraux et de vitamines, constitue, par sa richesse en amidon un milieu propice aux fermentations intestinales. Les légumineuses devront être abondamment consommées; ce sont d'excellents recalcifiants, surtout si l'on prend soin de les choisir non décortiquées. Et leur eau de cuisson ne sera pas jetée comme il est d'usage, mais toujours utilisée. On ne saurait trop insister, aussi, sur la nécessité des légumes verts, si riches en vitamines connues ou inconnues et en sels minéraux. Pour les mêmes raisons, les fruits seront couramment employés.

D'après Mouriquand, le jus d'orange serait un des

(1) Voir : Lafayette B. Mendel. Nutrition : the Chemistry of Life 1923 (importante bibliographie).

meilleurs excitants de la nutrition en général, et Howe a signalé ses excellents effets sur la fixation du calcium dans l'organisme. Le jaune d'œuf paraît doué de propriétés analogues. Il est inutile, toutefois, d'en prescrire des quantités excessives : 3 ou 4 œufs par jour semblent tout ce qu'un individu normal peut tolérer.

S'il est bien supporté, le lait devra être utilisé largement, mais non sous forme de boisson pendant le repas. D'après Mc Clugaze et Mendel, le calcium du lait serait mieux assimilé que celui des légumes verts. Aron et Frese ont d'ailleurs soutenu que la stérilisation n'altère ni les propriétés digestives du lait, ni ses vertus recalcifiantes, tandis que Daniels et Stearns ont attiré l'attention sur ce fait, qu'un traitement prolongé par la chaleur diminue dans les aliments lactés les possibilités d'utilisation de la chaux et du phosphore. Une ébullition de quelques minutes semble donc préférable parce qu'elle permet à l'organisme de retenir ces deux éléments. Rappelons enfin que la plupart des fromages, notamment le gruyère et le hollande, figurent parmi les aliments les plus riches en calcium, et que les figues, les amandes et les noisettes constituent le plus recalcifiant des desserts. (1)

(1) H. B. Mc Clugaze et Lafayette B. Mendel. J. of Biol. Chem. t. 35, p. 353. Août 1918.

H. Aron et K. Fresc. Biochem. zeitschr. t. 9, pp. 185-207, 1908.

A. C. Daniels et G. Stearns. J. of Biol. Chem., t. 61, pp. 225-240, août 1924.

Voir ausi l'article de Rose et Mac Leod : Experiments on the utilisation of the calcium of almonds by man. J. of Biol. Chem., t. 57, p. 305, 1923.

Inutilité des sels de chaux employés seuls dans la recalcification. — Des recherches nombreuses, nous l'avons vu, montrent que la médication calcique, lorsqu'on l'emploie isolément, ne recalcifie jamais un organisme. Certains expérimentateurs considèrent même les sels de chaux comme de véritables décalcifiants. Fritsch a montré que le chlorure de calcium, ingéré pendant longtemps, détermine d'abord de la rétention calcique, puis de la décalcification qui se traduit par une diminution de la teneur en calcium des os. D'après Hart, Winter et Miller, l'organisme ne retire aucun bénéfice de l'ingestion plus ou moins prolongée et plus ou moins abondante de phosphate tricalcique, et la nature du sel ne serait pas en cause puisque, selon Steenbock, Hart, Fell et Jones, aucune différence ne peut être notée entre le lactate, le phosphate, le silicate et le sulfate, administrés à de jeunes animaux. Bogert et Mac Kittrick rapportent que, chez l'homme normal, l'addition quotidienne de 6 grammes de lactate de chaux augmente nettement la calciurie et l'élimination du calcium par les fèces. Salvesen, Hastings, Mac Intosh signalent que, chez l'homme, comme chez le chien, l'ingestion de chlorure de calcium peut déterminer une acidose grave (avec pH de 7,13 à 7,14) due à l'absorption intestinale du chlore. D'après eux, l'injection intra-veineuse de sels calciques n'exerce pas d'influence sur la calcémie. Celle-ci n'a pu être modifiée chez 6 sujets auxquels Denis et Minot ont fait in-

gérer 6 grammes de lactate de chaux pendant 6 jours. Même en employant un régime alimentaire approprié, Clark n'est pas parvenu, chez le lapin, à élever le taux du calcium sérique. Jansen a constaté des faits analogues.

Etudiant chez le même animal, la composition minérale des tissus et des organes avant et après l'administration de chlorure de calcium, Mme Richter-Quittner n'a enregistré aucune différence sensible. Les recherches de Mayer et Wels, qui firent absorber à des animaux sains et tuberculisés du lactate de chaux, aboutirent à la même conclusion. Et, depuis l'important mémoire de Manoussakis il semble difficile de nier que chez les tuberculeux, l'ingestion de chlorure, de carbonate, de lactate ou de glycérophosphate de chaux, comme celle de phosphate tricalcique, non seulement n'est suivie d'aucun gain, mais augmente encore de façon très nette la décalcification. (1)

Quelques-uns des exemples précédents montrent que la calcithérapie tentée par voie intraveineuse demeure aussi inopérante. Ce qu'on pouvait prévoir, étant donné

(1) Fritsch, loct cit.
Hart, Winter et Miller, lod. cit.
Bogert et Mac Kittrick. J. of Biol Chem., t. 54, oct. 1922, pp. 363-374.
Salvesen, Hastings et Mc. Intosh. J. of Biol. Chem., t. 60, p. 327-339, 1924.
Clark. J. of Biol Chem., t. 43, août 1920.
M. Richter Quittner. C. R. Soc. Biol., 25 juillet 1925.
Maver et Wels. American Review of tuberculosis. Mars 1923.

la prompte élimination du métal. Avec le chlorure, le lactate, le formiate ou le propionate, le calcium introduit dans le sang disparaît du sérum en 30 minutes environ, et y séjourne moins de 10 minutes lorsqu'on emploie l'hypophosphite (1).

On conçoit que de tels faits rendent assez suspecte la thérapeutique « recalcifiante », lorsqu'elle se borne à l'ingestion ou à l'injection de sels.

Les extraits parathyroïdiens. — En terminant cette modeste étude, nous nous permettons de conseiller l'emploi systématique des extraits parathyroïdiens dans les essais de recalcification. De remarquables travaux, parmi lesquels il faut surtout rappeler ceux de Grove et Vines et ceux, plus récents, de Collip, de Collip, Clark et Scott, résulte une nouvelle et, semble-t-il, efficace méthode pour fixer sur l'organisme le calcium alimentaire ou médicamenteux. Ces recherches ont, en effet, montré qu'ingérés ou injectés, employés seuls ou associés aux sels de chaux, les extraits prarathyroïdiens élèvent régulièrement la calcémie et favorisent la rétention calcique chez les malades comme chez les sujets normaux. Et les expériences relatives à l'assimilation des médicaments à base de sels de chaux permettent, croyons-nous, d'affirmer qu'actuellement, la meilleure thérapeutique recalcifiante est fournie par l'association d'extraits parathyroïdiens à une alimentation convenable.

(1) Sieburg et Kessler. Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1922, t. 96, nos 5-6.

CONCLUSIONS

1° Le calcium est indispensable aux organismes les plus simples comme les plus différenciés. Un caractère absolument spécifique de ce métal parait être son pouvoir d'imperméabiliser les parois des cellules. Il se pourrait même que toutes les propriétés biologiques des sels calciques puissent être ramenées à ce phénomène d'adsorption. Ce mécanisme expliquerait, par exemple, le retard qu'ils apportent dans le développement des néoplasmes et, lorsqu'ils sont en déficit, comme dans la tétanie et l'épilepsie, l'excitabilité anormale des cellules nerveuses. Le rôle cardiotonique du calcium semble susceptible d'une explication analogue : en contrariant la pénétration et, par suite, les effets d'autres ions métalliques tels que le potassium et le sodium, le calcium apparaîtrait comme l'antagoniste des deux autres métaux. Ainsi s'expliquerait l'action des sels calciques à l'état normal et dans maints états morbides tels que certaines ostéopathies et certains troubles de l'excitabilité neuro-musculaire.

2° Dans les conditions normales, le calcium pénétrant surtout dans l'organisme par les aliments, on conçoit que la qualité de ceux-ci importe plus que leur quantité, lorsqu'on se propose de recalcifier les individus.

3° Le métal étant surtout expulsé par l'intestin et par les urines, il importe de toujours le doser dans les fèces et de ne pas rechercher uniquement la calciurie. Les dosages comparés de la chaux fécale et urinaire d'une part, de la chaux ingérée d'autre part, permettront d'établir un bilan et de savoir, par suite, quels sont les gains ou les pertes de l'organisme en calcium.

4° La calcémie, que la plupart des processus morbides ne semblent guère modifier, ne reflète pas exactement les perturbations du métabolisme calcique ; de nouvelles recherches établiront peut-être un rapport plus constant entre le taux du calcium sanguin et l'intensité des troubles dans la fixation et l'élimination de ce métal. D'ailleurs, comme le montre la formule de Rona et Takahashi, le rapport qui existe entre l'alcalinité du sérum et sa teneur en ions calciques, constitue une donnée fondamentale dans l'étude de la calcémie. Les variations de ce rapport ne semblent pas moins importantes pour l'interprétation de certains cas pathologiques.

5° L'assimilation du calcium peut être troublée de différentes manières. Sans parler des affections où l'on observe des troubles dans l'utilisation des sels de chaux, on sait, par exemple, qu'avec une alimentation à prédominance alcaline ou avec des sucs digestifs peu acides, il se forme, dans l'intestin, des combinaisons insolubles peu ou pas assimilables.
Certains facteurs plus ou moins récemment

étudiés, influencent le métabolisme calcique. Le rôle du système nerveux reste encore mal défini. Il est probable que, jusqu'à un certain point, le fonctionnement du sympathique et du parasympathique est lié au taux des humeurs en ions sodium, potassium et calcium, ou mieux, à de faibles variations du rapport entre les quantités de ces trois éléments. Lorsque la teneur en calcium des milieux s'élève, il est d'ailleurs difficile de préciser quel système devient particulièrement excitable. Cependant, aux doses faibles où on les emploie d'ordinaire, chez les animaux comme chez l'homme, il semble que les sels de chaux sont parasympathicotoniques.

De nombreux travaux ont précisé l'importance des glandes vasculaires sanguines dans le métabolisme calcique. Les altérations du corps thyroïde, du thymus, des parathyroïdes surtout, déterminent des troubles graves dans l'utilisation du métal. Il convient également de rappeler ici le rôle de la rate. D'ailleurs, l'intégrité du système endocrinien semble nécessaire à la bonne assimilation des substances minérales. Etant donné l'atteinte de ces glandes au cours de la plupart des infections, lorsque leur altération persiste, ou est mal compensée, l'organisme semble perdre son pouvoir de fixer la chaux alimentaire et, a fortiori, les médicaments à base de calcium. Ainsi s'expliqueraient de nombreux états de décalcification, ceux de la tuberculose, par exemple.

Mais, de nouveaux facteurs dits « impondérables »

interviennent encore pour fixer le métal : vitamines, acides aminés — dont certains, par leurs constitutions chimiques et leurs affinités biologiques, semblent très voisins des vitamines — éléments minéraux, actifs à si faibles doses qu'on peut les considérer comme des catalyseurs, agents physiques, enfin : rayons ultra-violets de la lumière solaire, de la lampe à mercure, ou de la lampe à arc.

Parmi les vitamines, celle de l'huile de morue semble la plus efficace. Cette vertu résulte peut-être moins de la présence du liposoluble A que de son association au facteur X ou à d'autres substances indéterminées. Car, pour intéressantes qu'elles soient, les vitamines ne sont sans doute pas tout dans le métabolisme des substances minérales. Et il est possible que, pour fixer celles-ci dans les tissus, interviennent d'autres agents rebelles encore à l'analyse. Rappelons à ce propos les propriétés récemment découvertes des huiles et d'autres aliments irradiés.

6° En ces dernières années, les applications thérapeutiques du calcium ont été largement étendues. L'étude histo-chimique des effets du métal sur les cellules, et, par exemple, la recherche des limites dans lesquelles les modifications qu'il apporte à la perméabilité des membranes sont compatibles avec la vie, permettront, peut-être, d'utiliser contre les néoplasmes la calcithérapie. Dans son emploi, on se rappellera que l'ion calcium s'élimine promptement, que son action est fugace, et que,

pour obtenir un résultat durable, il est nécessaire, en certains cas, de faire absorber pendant longtemps des sels de chaux. On sait d'ailleurs, que les fortes doses de sels, lorsqu'on les fait ingérer, déterminent des réactions parfois très pénibles. Aussi devra-t-on préférer la voie intra-veineuse, et n'employer, sauf indications d'urgence, que des solutions faiblement concentrées.

Enfin, lorsque la calcithérapie intraveineuse est inapplicable, il est indiqué d'adjoindre aux médicaments administrés « per os », les extraits parathyroïdiens. Cette opothérapie pourra être remplacée ou renforcée dans ses effets par l'huile de foie de morue, dont on sait qu'elle favorise nettement la rétention de la chaux. Et l'héliothérapie, ou mieux encore, la cure de rayons ultra violets, toutes les fois qu'elle sera possible, devra être régulièrement pratiquée.

Le Président de thèse,

P. Carnot.

Le Doyen,

Roger.

Vu et permis d'imprimer :

La Recteur de l'Académie de Paris,

Appell.

BIBLIOGRAPHIE

Les références citées au cours de certains des précédents chapitres doivent être complétées par les suivantes :

ABDERHALDEN. — Lehrbuch der Physiologischen Chemie, Berlin, 1925.

ABELOUS (*J.-E.*), MOOG et SOULA. — Acad. des Sciences, 10 juin 1924.

ALDAY REDONNET. — Biochem. Zeitscher. 1920, t. 110, p. 306.

ALLISON (T.-M.). — British Med. Journal, 30 juillet 1920, p. 187.

ARIMA. — Pflügers Arch., 1914, t. 157.

Armand DELILLE. — Presse Médicale, 17 février 1923.

ARON et FRESE. — Biochem. Zeitschr, 1908, t. 9, p. 185.

BACKMANN, EDSTROM, GRAHS et HULTGREN. — Soc. Biol. de Suède, 18 mai 1925.

BARKUS. — Amer. Rev. of Tub., 1923, t. 7, p. 111.

BATAILLON. — Cité par Roussy et Wolf, in « Nouveau Traité de Médecine », fasc. V, p. 393. Masson, Paris.

BAUER (J.). — Wiener Klin. Wochenschr. 1921, n° 26, p. 314, et Wiener Mediz. Wochenschr., t. 72, n° 34, 26 août 1922.

BAUMECKER. — Biochem. Zeitschr., 1923, t. 142, pp. 142-148.

BAYLISS (Sir W. M.). — Principles of general physiology, 4e éd., Longmans, Green and C°, Londres, 1924.

BEASTLEY. — Amer. Rev. Tub., 1922, p. 407.

BEEBE. — Proc. of the N.-Y. Path. Society, oct. 1914.

BEHAN. — Med. Record., janvier 1922.

BERNHARD. — Deutsch. Med. Wochenschr., 1922, p. 1375.

BIANCARNI (E. et H.). — Revue d'actinologie, 1925, n° 2.

BIGWOOD (*E.-J.*). — Ann. de Médecine, janv. et fév. 1924 ; Bulletin Soc. Chim. Biol., janvier 1924.

BIRK. — Mschr f. Kinderheilkunde, 1908, t. 7, p. 450.

BLANCHARD (L.). — L'Œuvre médico-thérapeutique, déc. 1924.

BLANCHETIERE et BINET. — C. R. Soc. Biol., 18 juillet 1925; ibid 1924, t. 1, p. 1017.

BLUM (L.). — Presse Medicale, 15 mars 1922, p. 223.

BLUM (L.), AUBEL et HAUSKNECHT, C. R. Soc. Biol., 1921, t. 85, p. 498; ibid p. 1159.

BLUM (L.) et SCHWAB (H). — Soc. Méd. Hôp., 3 fév. 1922.

BLUM (L.) et DELAVILLE (M.). — La Médecine, sept. 1925.

BOHN (G.). — La Vie et la Mort. Stock. Paris 1925.

BORGOGNO. — Il Policlinico, 14 mai 1923, p. 627.

BOUCKAERT et BELEHRADEK. — C. R. Soc. Biologie, 31 mars 1923.

BOUCKAERT et NOYONS. — Arc. i. Physi., t. 19, 15 juillet 1922.

BRINKMANN. — Biochem. Zeitschr., 1919, t. 95.

BRINKMANN et VAN DAM. — Konigl. Akad. d. Wiss. Amsterdam, 1921, t. 29, p. 899.

BRUHL (L.). — Soc. Belge de Biol., 28 juin 1924.

BUNGE. — Zeitschr. f. Biol., 1904, t. 45.

BUSQUET (H.). — C. R. Soc. Biologie, 13 mai 1922.

BUSQUET (H.) et PACHON. — J. de Physiol. et Path. générale, 1909, t. 11, pp. 807-851.

CAZZOLA (J.). — Archiv. di fisiol, 1er janvier 1913.

CENET. — Arch. Méd. et pharm. milit., janvier 1923, p. 72.

CHASSEVENT. — Article « Calcium » in « Dictionnaire de Physiologie », de Ch. Richet.

CHEINISSE. — Presse Médicale, 28 janv. 1922; 20 et 27 sept. 1924.

CHIARI et JANUSCHKE. — Wiener Klin. Wochenschr., 1910, t. 23, n° 12; Arch. f. exp. Path. und Pharmak., 1911, t. 65, p. 120.

CLARK. — Proc. Roy. Soc. Med., 1912, t. 5, p. 1.

CLOWES et FRISBIE. — Amer. Journ. of Physiol., 1905; British Med. Journal, déc. 1906.

CLUGAGE (Mc) et LAFAYETTE B. MENDEL. — J. of Biol. Chem., août 1918, p. 353.

COOK (M.-W). — J. of Immunology, janvier 1910.

COSTES (F.). — Les réactions acido-basiques du milieu sanguin. Masson. Paris, 1925.

COUSY et NOYONS. — Arch. i. phys., 31 oct. 1922, t. 20.

CROOKSHANK (F.-G.). — British Med. Journal, 14 août 1920, p. 256.

CULLEM. — J. of Biol. Chem. 1922, vol. 52, p. 501.

DANIELOPOLU et CARNIOL. — J. Physiol. et Path. générale, 1923, t. 21.

DANIELOPOLU, RADOVICI et CARNIOL. — C. R. Soc. Biol., 18 mars 1922.

DANIELOPOLU, SIMINI et DMITRIU. — Bulletin médical 1923, p. 977.

DANIELS et STEARNS. — J. of Biol. Chem., août 1924, p. 225.

DAVIS et HALL. — J. exper. med., 1er avril 1923, p. 585.

DELEZENNE. — C. R. Soc. Biol., 13, 20 et 27 juillet; 18 et 25 nov. 1907.

DESESQUELLE. — Bull. des sc. pharmac., 1922, t. 29, p. 384.

DRAGSTEDT et PEACOCK. — Amer. Journ. Physiol., 1923, t. 64, p. 424.

DRESEL et JAKOBOVITZ. — Klin. Wochenschr. 1922, p. 721.

ELIAS (H.). — Zeitschr. f. inn. Ges. exp. med., 1918, t. 7.

ELIAS et KORNFELD. — Klin. Wochenschr, 18 juin 1923.

EMMERICH et LOEW. — Arch. f. Hygiène, 1915, t. 84.

EPPINGER et VON ULLMANN. — Wiener Arch. f. inn. med., 1920, t. 1, p. 639.

FILLIOL (J.). — J. de Médecine de Bordeaux, 25 août 1923.

FISAC (G). — Revista Hig. y de Tubercul., 30 sept. 1922, p. 225, et 31 mars 1923, p. 65.

FISHBERG (M.). — J. of the Amer. Med. Association, 28 juin 1919.

FLEIG et LEFEBURE. — J. Physiol. et Path. génér., juillet 1902.

FOSCA (P.). — C. R. Soc. Biol., 1925, p. 12.

FREUDENBERG et GYORGY. — Klin. Wochenschr, 28 janvier 1922.

FREUND (H.). — Munch. Med. Wochem, 1911, t. 1, p. 599.

FUHNER. — Arch. exper. Path. 1907, t. 58, p. 1.

GARNIER et FRITSCH. — C. R. Soc. Biol., 1909, t. 66, p. 935.

GAUTHIER (J.). — Thèse, Lyon, 1912.

GENGOUX (P.). — Soc. Belge de Biolog., 30 mai 1925.

GENNES (de). — Thèse, Paris, 1924.

GLEY et RICHAUD. — Presse Medicale, 20 avril 1904.

GOMEZ OCANA (J.). — Rev. Acad. des Sciences phys. et natur., Madrid, fév. 1911.

GOTTSCHALK et ADLER. — Méd. Klinik, 1921, nos 39 et 40.

GRAVES. — The Lancet, 1922, t. 2, p. 957.

GROSS. — Pflügers Archiv., t. 99, p. 264.

GREENWALD (J). — J. of Biol. Chem., 1924, t. 61, p. 649.

GROVE et VINES. — British Med. Journal, 1921, t. 2, p. 687; ibid, 1922, t. 1, p. 791.

GUILLAUMIN Ch.-O.). — Le Journal Medical Français, oct. 1925, p. 402. Voir aussi : Weil (M. P.), et Guillaumin.

GUNSBURG. — Arch. néerl. de Physiol., 1918, t. 2, p. 364.

HAAN (J. de). — Arch. néerl. de Physiol., 19 juillet 1918, p. 674.

HAFFNER (F.). — Arch. intern. pharm. et therap., 1913, t. 23, pp. 37-62.

HALDANE, HILL et LUCK. — J. Physiol., 1923, t. 57, p. 301.

HAMBURGER (H.). — Biochem. Zeitschr., 1918, vol. 88, p. 97 ; 1919, vol. 95, p. 101; 1922, vol. 129, p. 153.

HAMBURGER. — The Lancet, 1921, p. 1055.

HAMBURGER (J.). — Vers. Kon. Akad. v. Wet, 1922, t. 31, p. 63.

HARTWICH et BORRMANN. — Zeitschr. f. Tub., 1922, p. 560.

HARVIER. — Thèse, Paris, 1909.

HASSELBACH. — Biochem. Zeitschr, 1917, vol. 78, p. 112.

HEDON. — Presse Médicale, 1917, p. 409; 1918, p. 57.

HELWIG. — Med. Klinik., 16 oct. 1921.

HERZFELD et LUBOSKY. — Deutsche Med. Wochens., 1923, t. 49, p. 603.

HIRSCH et MORO. — Monatsschr. f. Kinderheilkunde, 1921, t. 21, p. 129.

HIRXHSOHN et MAENDL. — Wiener Arch. f. innere Med., 1922, p. 379.

HOBER. — Arch. f. die Ges. Physiol., 1920, p. 104.

HOEBER. — Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 3e éd., Berlin, 1911.

HOFFMANN. — Zeitschr. f. Biol., 1916, t. 66.

HOLT, COURTNEY et FALES. — Amer. Journ. of dis. of Children, 1920, t. 19, p. 201.

HOOKER. — Amer. Journ. of Physiol., 1911, t, 28, p. 361.
HORHAMMER (C.). — Biochem. Zeitschr, 1912, t. 34, p. 270.
HORNE. — J. of Physiol., 1896, t. 19, p. 356.
INONYE (TAKEO). — Amer. J. Physiol., 1924, t. 70, p. 524.
JACOBSON. — Med. Klin., 1920, p. 1038.
JANSEN (W.-H.). — Deutsches Arch. f. Klin. med., 1924, t. 145. fasc. 3 et 4.
JOFFE et POULTON. — J. of Physiol., 1920, vol. 54, p. 129.
KAYSER. — Therap. Monatshefte, mars 1912.
KIONKA. — Allg. med. Centr. Zeitung., 1921, p. 205.
KOCHMANN et PETSCH. — Biochem. Zeitschr. 1911, t. 31.
KOERBLER (G). — C. R. Soc. Biol., 16 févr. 1925.
KOLM et PICK. — Pflügers Arch. 1921, t. 189, p. 337.
KONSCHEGG (von). — Arch. f. exp. Path. und Pharmak, 1913, t. 71, p. 251.
KRAUSS et ZONDEK. — Klin. Wochenschr. 1922, n° 36.
KRUMMENACHER. — Ann. de Méd. 1923, t. 13, p. 204.
KUGELMASS (J. N.). — C. R. Soc. Biol. 6 juillet 1924.
KÜHN (A.). — Beitrage Z. Klin. d. Tuberk. 1924, t. 57, p. 453.
KUMMER. — Rev. Med. Suisse romande, 1917, p. 429 ; Presse Médicale 27 oct. 1920.
KYLIN. — Klin. Wochensch. 16 sept. 1924.
LAMBLING. — Biochimie, 4e édit. Masson, Paris.
LANGEN (de). — Médical v. d. Burg Geneesk Dienst. Batavia, n° 4, 1919.
LANGENDORFF et HUECK. — Pflügers Arch. 1903, t. 96.
LAUDER-BRUNTON. — British Med. Journal. 16 mars 1907.
LEGRAND. — J. de Médecine de Paris. 1923, t. 42, p. 471.
LEICHER. — Deutsche Arch. f. Klin. Med. déc. 1922, p. 196.
LESTOCQUOY. — Thèse. Paris 1924.
LETULLE (M). — Presse Médicale, 24 mars 1909.
LEUCHTENBERGER. — Beitr. Z. Klin. der Tub. 1922, p. 322.
LÉVY (R). — Ann. de Méd. n° 2, fév. 1923.
LIBBRECHT. — Arch. intern. de Physiol. 1920, t. 15.

LOCKE. — Pfügers Arch. 1893, t. 54 ; J. of. physiol. 1895, t. 18, p. 332.

LOEB (J.). — Biochem. Zeitschr. 1912, t. 43, p. 181 ; J. of. Biol. Chem. 1915, t. 23, p. 423 ; 1916, t. 25, p. 377. « Protéïns and the theory of colloïdal Behaviour ». New-York. 1922.

LŒVI. — Arch. f. exper. Path. und Therapie, t. 82, p. 131 et t. 83, p. 366.

LŒW (A.). — Vierteljahrschr. f. gerischt. med. 1921, t. 42, p. 161.

LŒW (O.). — Zur Chem. Physiol. des Kalks. Münich, 1916 ; Deutsche med. Wochenschr. 1919, n° 310.

LŒWENBERG. — Ann. de Med. n° 2 fév. 1923.

LŒW et ISHIZAKA. — Centralbl. f. Physiol. 1905, t. 19, p. 593.

LOMBROSO (U.). — Congrès de Physiologie. Paris, 1920.

LUCKARDT et GOLDBERG. — J. of the Amer. Med Assoc. 13 janvier 1923.

MAENDL. — Zeitschr. f. Tuberk, 1921, t. 35, p. 184.

MAIGRE (E.). — La Pharmacie française, fév. 1923.

MARTINDALE. — British Med. Journal 1921, p. 774.

MATHISON. — J. of. Physiol. 1911, t. 42, p. 471.

MAVER et WELLS. — Amer. Rev. of Tuberc. 1923, t. 7, p. 1.

MAYER (A.). — Deutsche Archiv. f. Klin. Med. 1907. p. 408.

MAYER (R.). — Arch. f. Kinderheiheilkunde 1921, p. 170.

MELTZER (J.). — Centralbl. f. Physiologie, t. 21, 22 fév. 1908, p. 788.

MENDELEÏEF (P.) et SLOSSE (A.). — C. R. Soc. Biol. 31 mai 1924.

MEYER (H.-H.). — Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1912, t. 45, p. 330.

MEYSENBURG, PAPPENHEIMER, ZUCKER et MURRAY. — J. of. Biol. Chem. 1921. Vol. 47, p. 529.

MORENAS et SEDALLIAN. — Lyon Médical, 30 nov. 1924.

MOURIQUAND (G.). — La Médecine, n° 3 *bis*, déc. 1924.

MYERS. — Physiol. Rev. 1924, t. 4, p. 274.

NAGAI et ITO. — Mitt. an der med. Fakult. d. K. Univ. Zu Tokyo, 1920, p. 25.

NETTER (A.). — C. R. Soc. Biol. 1909, t. 67, p. 187 ; id. 1907, p. 329.

NEURATH. — Zeitschr. f. Kinderheilkunde. 1910, t. I.

NEUSCHLOSZ. — Pfügers Arch. 1920, vol. 181, p. 17.

NORTH (J.). — Med. Record. 5 déc. 1914.

NOYONS. — Arch. Néerl. de Physiol. 1924, t. 9, p. 283.

OSBORNE (T.-B.) et LAFAYETTE B. MENDEL. — J. of. Biol. Chem. 1918, t. 34, p. 131.

OSTERHOUT. — Science, 1911, t. 34, p. 187.

OTT. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1901, p. 582 ; 1903, p. 432.

PARHON (C.-J. et M.). — C. R. Soc. Biol. 1923. n° jubilaire.

PEDOTTI. — Biochem. Zeitschr. 1921, t. 123, p. 272.

PLASS (E.-E.) et BOGERT (L.-J.). — J. of. Biol. Chem. juin 1923, p. 297.

POPESCU-INOTESTI. — C. R. Soc. Biol. 1925, t. 93, p. 752.

POPHAL. — Ergebnisse d. inn. med. und Kinderheilk. 1920, t. 19, p. 743.

PREST. — British med. Journal. 19 mars 1921, p. 420, et 12 août 1922, p. 283.

QUEST (von). — Wiener Klin. Wochenschr. 1906, n° 27.

RADNAI. — Wiener Klin. Wochenschr. 16 nov. 1922.

REACH (F.). — Biochem. Zeitschr. 1912, t. 42, p. 65.

REGNIERS (P.). — C. R. Soc. Biol. 1924, n° 29.

RENON (L.). — Bulletin médical, mars 1906.

RICHTER-QUITTNER (Marianne). — C. R. Soc. Biol. 25 juillet 1925.

RINGER- — Phil. Transact. 1884, p. 226 ; Journ. of Physiol. 1882, p. 380 ; 1883, p. 29 ; 1885, p. 361.

ROBIN (A.). — Therapeutique usuelle du praticien. Les principes de la reminéralisation organique et leur application.

ROCKWOOD et BANNER. — Arch. of int. Med. 15 mai. 1924.

ROHMER (P.). — Bull. soc. Ped. mai 1922, p. 181.

ROSEMANN. — Arch. Néerl. de physiol. 1922, t. 7, p. 358.

RONA et TAKAHASHI. — Biochem. Zeitschr. 1911, t. 31, p. 336.

ROSENHEIM et WEBSTER. — The Lancet 1926, t. 208, p. 1205.

ROSENSTERN. — Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1910, t. 22, p. 54.

ROUILLARD. — Presse Médicale, 26 sept. 1923.

ROUSSY. — Le Problème du Cancer. Alcan, Paris, 1924.

ROUSSY et WOLF. — « Nouveau Traité de Médecine », fasc. V, Masson, Paris.

RUBINO (C.). — Gazzetta degli ospedali. 9 juin 1918.

SABATTINI. — Arch.ital. de Biol. vol 36 et 39 ; C. R. Soc. Biol. 1902, t. 54, p. 716.

SACABEJOS (H.). — Revista Hig. y Tubercul. 30 sept. 1922 et 31 mars 1923.

SACEGHEM. — Bull. soc. path. exotique, 14 mai 1919, p. 238.

SAKEI. — Zeitschr. f. Biol. 1914, t. 64.

SALKOWSKI. — Med. Klin. 1922, p. 1378.

SALVESEN. — J. of Biol. Chem. 1923, p. 443.

SALVESEN, BAIRD HASTINGS, Mc INTOSH. — J. of. Biol. Chem. 1924, p. 327.

SANDROWSKI. — Allg. med. Central. Zeitung, 1921, p. 87.

SANNIÉ. — La Médecine, n° 12, sept. 1925.

SAUVAGEOT. — Thèse, Paris, 1924.

SCHIFF et STRANSKY. — Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1920, t. 93, p. 205.

SCHLIACK. — Münch. Med. wochenschr. 30 mars 1923, p. 398.

SCHMIDT. — Arch. f. exper. Path. und Pharmak. 1921, t. 89, p. 144.

SCHRODER. — Zeitschr. f. Tuberk. 1921, p. 107.

SCHULZE et WINTERSTEIN. — Zeitschr. physiol. Chem. 1904, t. 43, p. 316 ; 1906, t. 48, p. 546.

SCOTT (H.). — The Lancet. 20 oct. 1923.

SERGENT (E.). — Presse Médicale, 1er nov. 1900 ; 19 nov. 1910; Monde Médical, 1920, p. 385.

SIEBURG et KESSLER. — Arch. f. exp. Path. und Pharm. t. 95, déc. 1922.

SINGER (G.). — Therap. Halbmonasth. 15 déc. 1921.

SPIETHOF et WIESENACH. — Deutsch. med. wochenschr. 1920, p. 1219.

SPIRO (H.). — Scheweiz. med. Wochenschr. 1921, n° 20.

STARKENSTEIN. — Therap. Halbmonatsh. 1921, pp. 553, 585.

STUTZER. — Der Kalk, ein Nahrstoff und ein Heilmittel. Berlin, 1921.

TEISSIER. — Assoc. franç. pour l'avancement des Sciences. Nantes, 1875.

TEN CATE (J.). — Arch. néerl. de physiol. 1er déc. 1921, *ibid* 25 mars 1922.

TEZNER et TUROLT. — Zeitschr. f. d. ges. exper. med. 1921, t. 24, p. 1.

TOURBINA. — Vratchebnoïé Délo. 1er avril 1924.

TUROLT. — Arch. f. Gynak. 1922, t. 115, p. 600.

TURPIN (R.-A.). — La Tétanie infantile. Masson. Paris 1925.

TWEDDEL. — Medical Record 1922, p. 141.

UNDERHILL (et Gross). — J. of Biol. Chem. sept. 1922.

USENER. — Zeitschr. f. arztl. Fortbild. Iéna 1921, p. 568.

VINES. — J Physiol. 1921, t. 55, p. 86. (Voir aussi : Grove et Vines).

VOORHOEVE (N.). — Biochem. Zeitschr. 1911, t. 32, p. 394.

WACKER et BECK. — Berlin. Klin. Wochenschr. 1921, n° 18, p. 453.

WATERMAN (N.). — Biochem. Zeitschr. 1922, t. 133, p. 535.

WEIGERT (R.). — Deutsche med. Wochenschr. 1904, p. 838.

WEIL (M.-P.) et GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Rapp. soc. Path. comparée, Paris, 12 juin 1923.

WEILL-HALLÉ et CHABANIER. — Soc. Med. Hôp. 17 mars 1922.

WEITZEL. — Aerztl. Rundschau. 1921, p. 167.

WEIZACKER. — Arch. f. exper Path. und Pharmak. 1913, t. 71, p. 251.

WERNSTEDT (J.-W.). — Acta Pediat. juin et déc. 1921, p. 133 et p. 257.

WERTHEIMER (E.). — Arch. Ges. Phys. 1923, p. 591 ; 1924, p. 542.

WHITNEY (H.-B.). — Coloroda med. nov. 1919.

WINKLER (F.). — Wiener med. Wochenschr. 1913, n° 47.

WINKLER (J.). — D. Osterr. Sanit. Wesen. 1913, n° 47.

WITTKOWER. — Klin. Wochenschr. 1923, t. 1, p. 450.

WOLF et HENRY. — Rev. med. 1909.

WRIGHT. — British med. Journal. 29 juillet 1893.

ZONDEK. — Biochem. Zeitschr. 1922, t. 132, p. 362.

ZONDEK et REITER. — Klin. Wochenschr. 16 juillet 1923. (Voir : Krauss et Zondek.)

ZWAARDEMAKER (H.). — Biochem. Zeitschr. 1922, t. 132, p. 95; C. R. soc. Biol. 1923. n° jubilaire.

Consulter, enfin :

« Berichte über die Gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie » (Julius Springer, Berlin), années 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, qui résument la plupart des travaux récemment publiés sur le calcium.

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE H. C. HARVEY - GAILLAC

375

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Lam.